

M/S : médecine sciences

## Trafic protéique dans le globule rouge infecté par *Plasmodium* Protein traffic in *Plasmodium* infected-red blood cells



Françoise Baunaure et Gordon Langsley

Volume 21, numéro 5, mai 2005

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/010963ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)  
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Baunaure, F. & Langsley, G. (2005). Trafic protéique dans le globule rouge infecté par *Plasmodium*. *M/S : médecine sciences*, 21(5), 523–529.

Résumé de l'article

Le paludisme est responsable de plus de deux millions de décès par an, essentiellement en Afrique. Chez l'homme, le parasite infecte à la fois les hépatocytes et les érythrocytes, mais la symptomatologie de la maladie est seulement associée à l'infestation des globules rouges. Les érythrocytes matures sont à la fois incapables de synthèse *de novo* de protéines et dépourvus de tout type de transport intracellulaire. Aussi, pour sa survie, le parasite doit-il développer non seulement son propre transport vésiculaire, mais aussi un système membranaire qui lui permet de transporter les substances, dont les antigènes variants, jusqu'à la surface de l'érythrocyte. Quoique semblables au transport vésiculaire des mammifères dans leur régulation par les Rab GTPases, les systèmes membranaires développés par le parasite lui sont spécifiques et occupent même le cytosol de l'érythrocyte. La contribution des Rab codées par le parasite dans ce réseau sécrétoire élaboré est examinée dans cet article.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2005

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

Érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

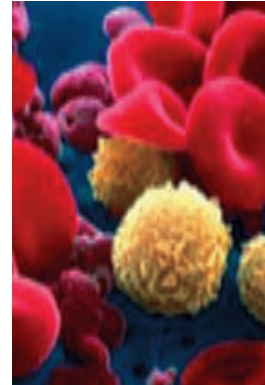
Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

> Le paludisme est responsable de plus de deux millions de décès par an, essentiellement en Afrique. Chez l'homme, le parasite infecte à la fois les hépatocytes et les érythrocytes, mais la symptomatologie de la maladie est seulement associée à l'infestation des globules rouges. Les érythrocytes matures sont à la fois incapables de synthèse *de novo* de protéines et dépourvus de tout type de transport intracellulaire. Aussi, pour sa survie, le parasite doit-il développer non seulement son propre transport vésiculaire, mais aussi un système membranaire qui lui permet de transporter les substances, dont les antigènes variants, jusqu'à la surface de l'érythrocyte. Quoique semblables au transport vésiculaire des mammifères dans leur régulation par les Rab GTPases, les systèmes membranaires développés par le parasite lui sont spécifiques et occupent même le cytosol de l'érythrocyte. La contribution des Rab codées par le parasite dans ce réseau sécrétoire élaboré est examinée dans cet article. <

## Trafic protéique dans le globule rouge infecté par *Plasmodium*

Françoise Baunaure, Gordon Langsley



Laboratoire de biologie comparative des apicomplexes, UMR 8104 CNRS-Inserm U.567, Département maladies infectieuses, Hôpital Cochin, Bâtiment Gustave Roussy, Institut Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
[langsley@cochin.inserm.fr](mailto:langsley@cochin.inserm.fr)

ganites intracellulaires, incapables de synthèse *de novo*, ne disposent pas de machinerie d'endocytose. La survie de *Plasmodium* exige donc la mise en place de compartiments membranaires afin, d'une part, d'importer des nutriments du milieu extérieur et, d'autre part, d'exporter de nombreuses protéines jusqu'à la surface du globule rouge. Aussi, pour se développer et proliférer après infection des érythrocytes, le parasite effectue-t-il des transformations essentielles, à la fois lipidiques et protéiques, dans l'organisation même de la cellule hôte.

Comment le parasite s'organise-t-il pour assurer le trafic des protéines parasitaires? Quelles sont les protéines impliquées dans la formation des vésicules à l'origine du trafic dynamique à l'intérieur du parasite et au-delà de sa membrane? Quelles molécules régulent ce trafic intense? Cet article se propose d'apporter des réponses à ces différentes questions.

### Compartiments membranaires de l'érythrocyte infecté

Au moment de l'invasion de l'érythrocyte, le parasite, lui-même bordé par sa membrane plasmique (MPP), s'entoure d'une vacuole parasitophore (VP) dont la membrane (MVP) forme une barrière entre le parasite et

*Plasmodium*, l'agent du paludisme, est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique, l'anophèle. Le parasite (sporozoïte) va très vite atteindre le foie et s'y développer pour donner des milliers de mérozoïtes qui seront relargués dans la circulation sanguine pour infecter les globules rouges et entamer un cycle de multiplication dit intra-érythrocytaire<sup>1</sup>, qui correspond à la phase symptomatique de la maladie. En effet, après développement à l'intérieur des érythrocytes, les nouveaux mérozoïtes sont libérés par rupture de la membrane des globules rouges toutes les 48 heures (durée du cycle de *P. falciparum*, l'espèce la plus redoutable pouvant entraîner un neuropaludisme mortel) et infectent de nouveaux érythrocytes.

En se développant à l'intérieur des globules rouges, le parasite se trouve dans un environnement peu hospitalier. En effet, ces cellules anucléées, dépourvues d'or-

Article reçu le 3 décembre 2004 et accepté le 9 mars 2005.

<sup>1</sup> Les termes « globules rouges » et « érythrocytes » sont équivalents et utilisés indifféremment dans le texte.

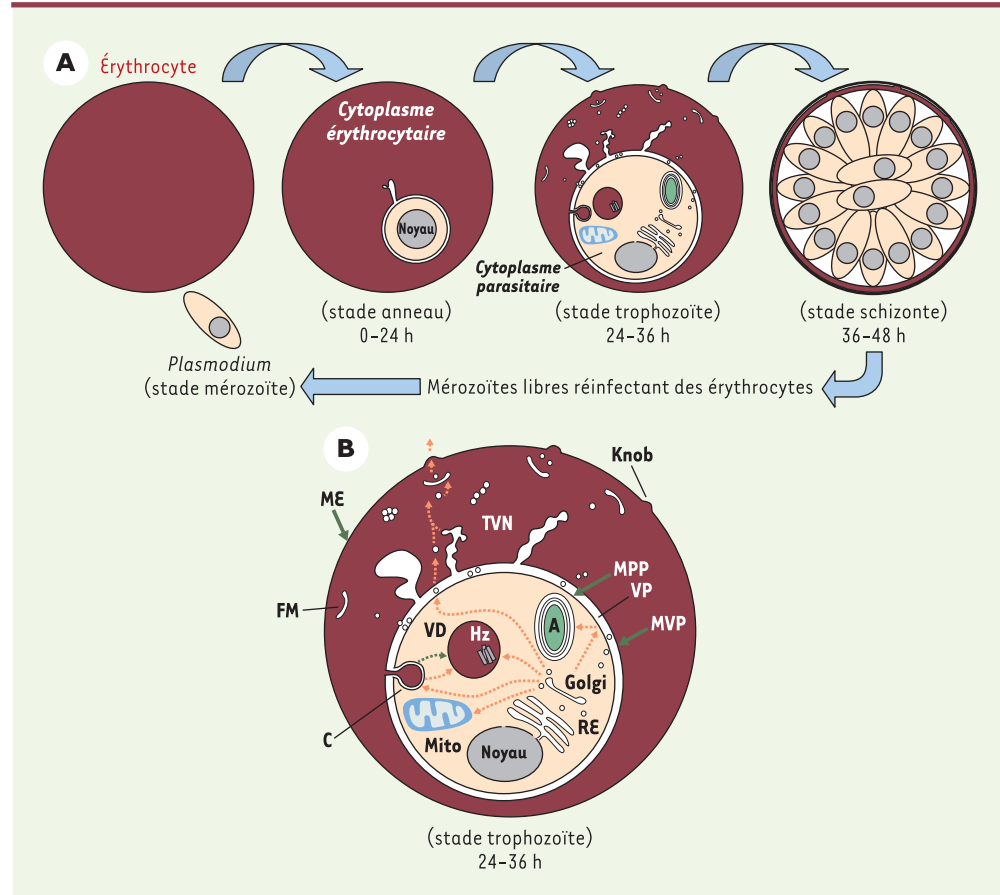
le cytoplasme de l'érythrocyte (Figure 1A) [1]. La MPP et la MVP sont capables de s'invaginer pour former le cytotome, une vacuole d'endocytose qui permet au parasite de capturer l'hémoglobine du globule rouge dont il se nourrit (Figure 1B).

À l'intérieur du parasite, on retrouve des compartiments impliqués

dans la synthèse et la maturation des protéines parasitaires tels qu'un réticulum endoplasmique (RE) et un Golgi rudimentaire. À partir de ces organites, les protéines sont soit adressées à l'intérieur même du parasite vers d'autres organites, soit exportées dans le cytosol et dans la membrane du globule rouge via des structures membranaires intra-érythrocytaires d'origine parasitaire. Ces structures se présentent sous forme de diverses invaginations tubulaires sinueses, de larges boucles, de vésicules libres, ou bien sous forme de chaînette, ou de crevasses (fissures de Maurer) [2]. Certains auteurs les regroupent sous le nom de réseau tubulovésiculaire (ou TVN, *tubulovesicular network*) qu'ils supposent continu [3]. Ce réseau, qui émerge de la MVP, s'étend profondément à l'intérieur du cytoplasme de la cellule hôte au stade trophozoïte (Figure 1B) [4]. Cependant, d'autres auteurs montrent que ce sont de petites vésicules initialement libres qui progressivement s'assemblent en multimères hautement organisés, comme les fissures de Maurer, et forment ainsi un réseau membranaire qui serait en définitive étendu mais non continu [5].

## Trafic protéique intraparasitaire

Les protéines synthétisées par le parasite sont dirigées vers le compartiment où leurs fonctions sont nécessaires. Leur adressage s'effectue par l'intermédiaire d'une séquence signal classique (hydrophobe) à l'ex-



**Figure 1. A. Développement de Plasmodium lors de son cycle intra-érythrocytaire.** Lors de son développement dans les globules rouges, *Plasmodium* évolue en trois étapes. Le stade mérozoïte, issu de la prolifération initiale du parasite dans le foie, est capable d'infecter un érythrocyte. Il va s'enfermer dans une vacuole parasitophore (stade anneau). Au stade trophozoïte, la néosynthèse de ses protéines est intense et leur trafic efficace via de nombreux compartiments membranaires que le parasite étend dans le cytosol du globule rouge. Le parasite se développe ensuite en schizonte, et celui-ci se divise pour donner de nombreux mérozoïtes, lesquels, après rupture de la membrane érythrocytaire, vont pouvoir infecter d'autres érythrocytes. **B. Ultrastructure schématisée de l'érythrocyte infecté.** Au stade trophozoïte, le parasite contient des organites internes comme le noyau, le réticulum endoplasmique (RE), le Golgi, une mitochondrie (Mito), un apicoplaste (A), un cytotome (C), lequel fusionne avec la vacuole digestive (VD) dans laquelle l'hémoglobine est dégradée en un déchet, le pigment malarique dit hématozoïne ou hématozoïne (Hz). Le parasite, entouré d'une membrane plasmique (MPP), est logé dans une vacuole parasitophore (VP) dont la membrane (MVP) peut se différencier en structures membranaires et vésiculaires (TVN) comme les fissures de Maurer (FM). Le parasite adresse de nombreuses protéines parasitaires via ces structures jusqu'à la membrane du globule rouge (ME), au niveau de laquelle celles-ci forment des protubérances (Knob) impliquées dans la cytoadhérence de *Plasmodium* dans les vaisseaux sanguins, phénomène responsable notamment du neuropaludisme. Les flèches en orange décrivent succinctement les chemins qu'empruntent les protéines parasitaires pour être adressées dans les compartiments du parasite, ou bien à partir de la vacuole parasitophore vers le cytosol du globule et au-delà de sa membrane.

trémité aminoterminal, permettant initialement aux protéines de suivre la voie sécrétoire RE/Golgi de type eucaryote (*Figure 1B*) [6]. Selon la destination finale de la protéine, les signaux d'adressage sont ensuite plus ou moins complexes. En direction de l'apicoplaste (un organite parasitaire issu vraisemblablement d'une endosymbiose secondaire), le processus s'effectue en deux étapes [7]. La préséquence aminoterminal bipartite comprend non seulement le peptide signal classique de type RE/Golgi, mais aussi un signal de ciblage à l'apicoplaste SS-PTS (*signal sequence plastid targeting signal*) similaire au peptide de transit retrouvé chez les plantes [8]. En fait, les protéines seraient adressées du RE vers la MVP puis finalement importées vers le parasite et délivrées à l'apicoplaste [9]. En revanche, l'adressage des protéines à la mitochondrie nécessiterait des peptides de transit mitochondriaux (mTP) qui diffèrent considérablement de ceux observés chez d'autres organismes [10]. Vers la vacuole digestive parasitaire, certaines protéines de dégradation de l'hémoglobine sont adressées sous forme de proenzyme contenant un signal hydrophobe interne. Cette séquence signal leur permet une intégration membranaire dans le RE suivie d'un transport au cytotosome. La vacuole cytotomale fusionne ensuite avec la vacuole digestive dans laquelle le signal est clivé pour libérer une enzyme mature et active [11]. Certaines protéines sont cependant adressées directement du RE à la vacuole digestive [38].

## Exportation des protéines parasitaires vers l'érythrocyte

### La vacuole parasitophore : un compartiment de transit

Chez *Plasmodium*, le trafic protéique implique un certain niveau de sophistication puisque le parasite vit dans une vacuole parasitophore à l'intérieur même du globule rouge. Les protéines destinées au cytosol ou à la membrane du globule rouge empruntent d'abord la voie sécrétoire RE/Golgi puis sont délivrées à la vacuole parasitophore (*Tableau 1*). L'exportation au-delà de la VP nécessite ensuite une information supplémentaire dont l'existence reste sujette à controverses. Les protéines sécrétées seraient transloquées à travers la MVP *via* un transporteur dépendant de l'ATP [12]. Cette étape dépendante de l'ATP serait donc critique pour l'exportation et conduirait à l'accumulation provisoire de ces protéines dans l'espace vacuolaire jouant le rôle de compartiment de transit [13]. Certains auteurs suggèrent qu'une séquence signal serait indispensable pour retenir les protéines dans la VP, alors que l'exportation des protéines vers le cytosol érythrocytaire ne serait en définitive qu'une voie par défaut [14]. À l'inverse, selon d'autres travaux, la voie de sécrétion par défaut concernerait le transit jusqu'à la VP, et une séquence signal serait indispensable à l'exportation au-delà de la VP [15, 16]. Une fois dans le cytosol érythrocytaire, les protéines

seraient transportées à la face cytoplasmique des fissures de Maurer et finalement à la membrane de l'érythrocyte [16].

Cependant, d'autres travaux ont mis en évidence un signal tripartite dont les différents domaines contribuent ensemble à l'adressage des protéines de la VP au cytosol de la cellule hôte. Ces domaines comprennent une séquence signal de type RE suivie d'un signal de translocation vacuolaire (VTS) bipartite. La sortie des protéines à la face cytoplasmique de l'érythrocyte, déterminée par le VTS, pourrait se produire non pas à partir de la VP, mais directement à partir des fissures de Maurer [17].

Récemment, un motif PEXEL, présent dans près de 400 protéines différentes représentant 8% de toutes les séquences codantes, a été décrit comme indispensable pour le passage des protéines au-delà de la MVP : il définirait un signal de liaison aux protéines chaperons. Ce motif est absent dans les protéines d'autres parasites du globule rouge, comme *Theileria*, qui est d'ailleurs dépourvu de MVP. Ce motif étant plus ou moins conservé au sein de toutes les espèces de *Plasmodium*, il pourrait représenter une voie de ciblage des protéines dans le cytosol des globules rouges [36, 37].

### Mouvement des vésicules

Le tri entre les protéines destinées à la membrane érythrocytaire et celles résidentes de la VP s'effectue par bourgeonnement de la MVP [18]. Ce sont des vésicules recouvertes qui, à partir de régions spécialisées de la VP, permettent le transport des protéines sécrétées à travers le cytosol érythrocytaire [16, 19]. Les vésicules peuvent soit fusionner directement avec la membrane plasmique de l'érythrocyte, soit effectuer un passage intermédiaire dans les fissures de Maurer avant d'accéder à la membrane érythrocytaire et/ou au cytosquelette sous-membranaire [18, 19]. Le déplacement des vésicules dépendrait d'un processus actine/myosine similaire à celui des mammifères [19], alors que les fissures de Maurer ne diffuseraient pas librement à l'intérieur du cytosol érythrocytaire [20], attachées à la membrane du globule rouge notamment *via* l'actine [19].

De plus, des agrégats appelés inclusions intra-érythrocytaires serviraient de points de transit pour les protéines en route vers la surface du globule rouge [5]. Des protéines chaperons de la cellule hôte seraient associées à ces inclusions intra-érythrocytaires [21] et faciliteraient le transport et l'assemblage des protéines parasitaires destinées à la membrane érythrocytaire [12].

Enfin, des protéines membranaires pourraient être adressées au cytosol du globule rouge *via* une classe distincte de vésicules à double membrane qui bourgeonnent à partir du RE, fusionnent à la MPP et bourgeonnent à la MVP. Ce mécanisme permettrait l'exportation, dans le cytosol érythrocytaire, de compartiments membranaires entiers provenant de l'intérieur du parasite [22].

### Formation des vésicules

Le système de vésicules mobiles à l'intérieur du globule rouge infecté met en jeu des protéines COPII qui induiraient le bourgeonnement des vésicules à partir de la VP pour le transport des protéines à la membrane érythrocytaire [19, 23]. En revanche, à la différence de COPII qui se trouve à la fois dans le parasite (transport antérograde du RE/Golgi à la VP) et dans le cytosol érythrocytaire, COPI permet uniquement un transport rétrograde des

protéines à partir du Golgi vers le RE. COPI ne jouant aucun rôle dans le secteur externe de la voie de trafic, le trafic vésiculaire des protéines à travers le cytosol érythrocytaire serait donc unidirectionnel [15]. Le NSF (*N-ethylmaleimide sensitive factor*), qui fait partie du complexe de fusion/arrimage des vésicules chez les eucaryotes, participerait également au trafic intra-érythrocytaire [24].

	Protéines	Localisation	Fonction présomptive	
<b>Protéines adressées à l'intérieur même du parasite</b>	PfNSF	VD, apicoplaste	Composant des vésicules de fusion, probablement impliqué dans la biogenèse de la VD par fusion de vésicules, et rôle possible dans l'adressage des protéines à l'apicoplaste [24]	
	<b>Protéines impliquées dans le trafic</b>	pfSec31p	RE	Protéine COPII, trafic des protéines du RE vers le Golgi [23]
		Rab6	Trans-Golgi	GTPase, rôle régulateur du trafic protéique [39]
		PfSec61a	RE	Probablement impliquée dans la translocation des peptides au cours de leur traduction à travers la membrane du RE [40]
		Pf COP	RE, trans-Golgi	Protéine COPI, impliquée dans le transport antérograde [15]
	<b>Enzymes</b>	Falcipaïnes et plasmepsines	VD	Protéases impliquées dans la dégradation de l'hémoglobine [41, 42]
		HRP2	VD	Impliquée dans la formation de l'hémozoïne et dans la détoxification des produits de dégradation de l'hémoglobine [38]
		PDH	Apicoplaste	Enzyme impliquée dans la conversion du pyruvate en acétyl-CoA (principal précurseur des acides gras) [43]
		Pf1-Cys-Prx	Cytoplasme parasitaire	Rôle dans la détoxification des espèces réactives de l'oxygène libérées notamment par le fer de l'hème de l'hémoglobine [43]
		PFTPx-2	Mitochondrie	Protéine antioxydante probablement en relation avec la chaîne respiratoire [44]
<b>Protéines exportées à la VP et au-delà vers le GR</b>	<b>Protéines impliquées dans le trafic</b>	PfNSF	Cytoplasme du GR, FM	Impliquée dans le transport vésiculaire des protéines vers la membrane du GR [24]
		pfSec31p	FM	Protéine COPII, trafic des protéines à travers le cytoplasme du GR, impliquée dans le transport du PfEMP1 [23]
		Rab6	Trans-Golgi	GTPase, rôle régulateur du trafic protéique [39]
	<b>Protéines exportées à la VP</b>	SERA	VP	Protéase impliquée dans l'invasion du GR par le parasite [45]
		S-Antigène	VP	Fonction inconnue [46]
	<b>Protéines membranaires</b>	PfEMP1	FM, surface du GR, sous la membrane du GR	Ligand de cytoadhérence, impliqué dans la variation antigénique [47]
		RIFIN et STEVOR	Cytoplasme et surface membrane du GR	Probablement impliquées dans la variation antigénique [48, 49]
	<b>Antigènes solubles et protéines structurales</b>	KAHRP	Sous la membrane du GR	Essentielle à la formation des knob, liaison à la spectrine et à l'actine du GR ainsi qu'à l'extrémité de PfEMP1 [50]
		HRP2	Cytoplasme du GR	Probablement impliquée dans la stabilisation des filaments d'actine et participerait ainsi aux modifications du cytosquelette du GR durant la formation des knob [51]

**Tableau 1. Caractéristiques de quelques protéines de *P. falciparum* adressées à l'intérieur du parasite et/ou exportées vers le globule rouge.** Cette liste non exhaustive de protéines parasitaires, adressées à l'intérieur du parasite ou vers le cytosol et la membrane du globule rouge, donne un aperçu global de l'intérêt du trafic des protéines parasitaires selon le compartiment final dans lequel elles exercent leurs fonctions. VD : vacuole digestive ; RE : réticulum endoplasmique ; GR : globule rouge ; FM : fissures de Maurer ; VP : vacuole parasitophore ; PfEMP1 : *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1.





orthologues et l'inactivation de *SpYpt4* entraîne également une fragmentation des vacuoles chez *S. pombe* [29]. Pfrab2 pourrait posséder une fonction similaire chez *Plasmodium*. Par ailleurs, le profil d'expression de Pfrab2 étant différent de celui de Pfrab7, ces deux protéines semblent jouer des rôles distincts dans la régulation de la taille des vacuoles ou, peut-être, des rôles précis dans la régulation de la taille de vacuoles de natures différentes (par exemple, digestive ou parasitophore). Les trois protéines Rab5 du parasite sont homologues notamment de SpYpt5 et ScYpt10. L'interruption de ScYpt10 ne donne aucun phénotype particulier, mais celle de SpYpt5 entraîne une accumulation de vésicules [30]. Il est donc difficile de prédire l'éventuel rôle régulateur de Pfrab5A, Pfrab5B ou Pfrab5C dans la fonction des endosomes ou dans la fusion entre les vacuoles chez *P. falciparum*. Pfrab5A comporte une insertion de 30 acides aminés dans le domaine qui se lie au GTP et Pfrab5B ne peut pas s'associer à la membrane en l'absence d'un motif de prénylation carboxyterminal. Ces deux protéines Rab5 pourraient donc avoir des fonctions atypiques. En revanche, Pfrab5C, très proche d'une Rab5 classique, reste donc le candidat le plus probable en tant que régulateur de fusion endosomique. Chez *Toxoplasma gondii*, TgRab5 est impliquée dans l'importation de cholestérol [31] et chez *Leishmania donovani*, LdRab5 régule l'endocytose précoce de l'hémoglobine [32]. Chez *Plasmodium*, la MVP est très enrichie en cholestérol et le parasite importe l'hémoglobine de l'érythrocyte infecté pour la dégrader dans sa vacuole digestive [11]. Cela suggère que des parasites mutants pour *Pfrab5c* pourraient avoir un déficit dans l'importation de cholestérol et d'hémoglobine.

Les anticorps dirigés contre Pfrab11A marquent des vésicules à proximités de la MVP [26], en accord avec un rôle régulateur de recyclage de certains récepteurs vers cette membrane. Un blocage dans le recyclage d'un éventuel récepteur se liant à l'hémoglobine pourrait entraîner une diminution dans l'importation d'hémoglobine et nuire à la vie du parasite. De plus, chez les mammifères, Rab11 est connu pour réguler le recyclage du récepteur  $\beta$ -adrénergique ( $\beta$ 2-AR) [34]. Sachant que  $\beta$ 2-AR s'accumule dans la MVP après invasion des globules rouges par le parasite [35], cette accumulation pourrait être nettement diminuée chez les parasites mutants pour *Pfrab11a*.

## Conclusions et perspectives

Logé dans une cellule qui lui permet d'échapper au système immunitaire mais qui ne lui offre aucune ultrastructure d'importation/exportation de protéines, *Plasmodium* a développé un système dynamique très complexe de structures membranaires à l'intérieur du globule rouge. Ce système lui permet d'assurer un trafic intense de ses protéines jusqu'à leur destination finale. La compréhension des voies et des composants impliqués dans ce trafic a révélé l'existence à la fois de mécanismes d'adressage

classiques des eucaryotes, mais aussi d'autres mécanismes spécifiques au parasite, et dont le ciblage pourrait constituer un nouveau moyen d'interférer avec le développement parasitaire. La régulation de ce trafic fait intervenir les protéines de la famille Rab qui jouent un rôle connu et prépondérant dans la régulation du trafic vésiculaire chez les eucaryotes. Aussi, pour comprendre les mécanismes utilisés par *Plasmodium* pour réguler sa survie via l'importation de nutriments comme l'hémoglobine et la sécrétion d'antigènes variants, de nombreux arguments plaident-ils en faveur d'une étude systématique des Rab dans l'infection palustre. La caractérisation des fonctions des GTPases Rab pourrait être très informative non seulement dans les érythrocytes, mais aussi dans les hépatocytes infectés, où la communication avec le parasite est plus riche puisque la cellule hôte est nucléée. Étant donné le nombre limité de gènes *Pfrab* du parasite, une approche d'inactivation génétique systématique, combinée à la caractérisation phénotypique des mutants, pourrait ainsi donner un nouvel éclairage sur le rôle des Rab dans la pathogénie du paludisme. ♦

## SUMMARY

### Protein traffic in *Plasmodium* infected-red blood cells

To survive within erythrocytes, *Plasmodium* parasites have to put into place different membrane and sub-cellular compartments in order to import different nutrients and to export proteins/antigens. Infected cells pose not only a major world health risk by killing two million people per year, but also a very interesting cell biology problem, as within the erythrocyte the parasite resides inside a vacuole called the parasitophorous vacuole and as a consequence, it is separated from the blood stream by three membrane barriers, its own plasma membrane, the parasitophorous vacuole membrane and the erythrocyte plasma membrane. In spite of these three barriers the parasite is capable of secreting antigens and importing nutrients, and to do this, it has developed a complex vesicular system that extends into the red blood cell cytoplasm to the plasma membrane. Understanding how the parasite controls this extensive vesicular traffic has driven research into *Plasmodium* Rabs, whose potential role is discussed. ♦

## RÉFÉRENCES

1. Bannister LH, Hopkins JM, Fowler RE, et al. A brief illustrated guide to the ultrastructure of *Plasmodium falciparum* asexual blood stages. *Parasitol Today* 2000; 16: 427-33.
2. Przyborski JM, Wickert H, Krohne G, et al. Maurer's clefts: a novel secretory organelle? *Mol Biochem Parasitol* 2003; 132: 17-26.
3. Wickert H, Wissing F, Andrews KT, et al. Evidence for trafficking of PfEMP1 to the surface of *P. falciparum*-infected erythrocytes via a complex membrane network. *Eur J Cell Biol* 2003; 82: 271-84.
4. Elmendorf HG, Haldar K. *Plasmodium falciparum* exports the Golgi marker sphingomyelin synthase into a tubovesicular network in the cytoplasm of mature erythrocytes. *J Cell Biol* 1994; 124: 449-62.
5. Haeggstrom M, Kironde F, Berzins K, et al. Common trafficking pathway for variant antigens destined for the surface of the *Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte. *Mol Biochem Parasitol* 2004; 133: 1-14.

6. Albano FR, Foley M, Tilley L. Export of parasite proteins to the erythrocyte cytoplasm: secretory machinery and traffic signals. *Novartis Found Symp* 1999; 226: 157-75.
7. Goodyer ID, Pouvelle B, Schneider TG, et al. Characterization of macromolecular transport pathways in malaria-infected erythrocytes. *Mol Biochem Parasitol* 1997; 87: 13-28.
8. Waller RF, Reed MB, Cowman AF, et al. Protein trafficking to the plastid of *Plasmodium falciparum* is via the secretory pathway. *EMBO J* 2000; 19: 1794-802.
9. Cheres P, Harrison T, Fujioka H, et al. Targeting the malarial plastid via the parasitophorous vacuole. *J Biol Chem* 2002; 277: 16265-77.
10. Bender A, van Dooren GG, Ralph SA, et al. Properties and prediction of mitochondrial transit peptides from *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 2003; 132: 59-66.
11. Klemba M, Beatty W, Gluzman I, et al. Trafficking of plasmepsin II to the food vacuole of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *J Cell Biol* 2004; 164: 47-56.
12. Ansong I, Benting J, Bhakdi S, et al. Protein sorting in *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells permeabilized with the pore-forming protein streptolysin O. *Biochem J* 1996; 315: 307-14.
13. Lingelbach K. Protein trafficking in the *Plasmodium-falciparum*-infected erythrocyte: from models to mechanisms. *Ann Trop Med Parasitol* 1997; 91: 543-9.
14. Burghaus PA, Lingelbach K. Luciferase, when fused to an N-terminal signal peptide, is secreted from transfected *Plasmodium falciparum* and transported to the cytosol of infected erythrocytes. *J Biol Chem* 2001; 276: 26838-45.
15. Adisa A, Rug M, Foley M, et al. Characterisation of a delta-COP homologue in the malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 2002; 123: 11-21.
16. Wickham ME, Rug M, Ralph S, et al. Trafficking and assembly of the cytoadherence complex in *Plasmodium falciparum*-infected human erythrocytes. *EMBO J* 2001; 20: 5636-49.
17. Lopez-Estrano C, Bhattacharjee S, Harrison T, et al. Cooperative domains define a unique host cell-targeting signal in *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12402-7.
18. Adisa A, Rug M, Klonis N, et al. The signal sequence of exported protein-1 directs the green fluorescent protein to the parasitophorous vacuole of transfected malaria parasites. *J Biol Chem* 2003; 278: 6532-42.
19. Taraschi TF, O'Donnell M, Martinez S, et al. Generation of an erythrocyte vesicle transport system by *Plasmodium falciparum* malaria parasites. *Blood* 2003; 102: 3420-6.
20. Blisnick T, Morales Betoulle ME, Barale JC, et al. Pfsbp1, a Maurer's cleft *Plasmodium falciparum* protein, is associated with the erythrocyte skeleton. *Mol Biochem Parasitol* 2000; 111: 107-21.
21. Banumathy G, Singh V, Tatu U. Host chaperones are recruited in membrane-bound complexes by *Plasmodium falciparum*. *J Biol Chem* 2002; 277: 3902-12.
22. Cooke BM, Lingelbach K, Bannister LH, et al. Protein trafficking in *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells. *Trends Parasitol* 2004; 20: 581-9.
23. Adisa A, Albano FR, Reeder J, et al. Evidence for a role for a *Plasmodium falciparum* homologue of Sec31p in the export of proteins to the surface of malaria parasite-infected erythrocytes. *J Cell Sci* 2001; 114: 3377-86.
24. Hayashi M, Taniguchi S, Ishizuka Y, et al. A homologue of N-ethylmaleimide-sensitive factor in the malaria parasite *Plasmodium falciparum* is exported and localized in vesicular structures in the cytoplasm of infected erythrocytes in the brefeldin A-sensitive pathway. *J Biol Chem* 2001; 276: 15249-55.
25. Spang A. Vesicle transport: a close collaboration of Rabs and effectors. *Curr Biol* 2004; 14: R33-4.
26. Quevillon E, Spielmann T, Brahimi K, et al. The *Plasmodium falciparum* family of Rab GTPases. *Gene* 2003; 306: 13-25.
27. Chakrabarti D, Azam T, DelVecchio C, et al. Protein prenyl transferase activities of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1998; 94: 175-84.
28. Attal G, Langsley G. A *Plasmodium falciparum* homologue of rab specific GDP dissociation inhibitor (rabGDI). *Mol Biochem Parasitol* 1996; 79: 91-5.
29. Gotte M, Lazar T, Yoo JS, et al. The full complement of yeast Ypt/Rab-GTPases and their involvement in exo- and endocytic trafficking. *Subcell Biochem* 2000; 34: 133-73.
30. Armstrong J, Craighead MW, Watson R, et al. *Schizosaccharomyces pombe* ypt5: a homologue of the rab5 endosome fusion regulator. *Mol Biol Cell* 1993; 4: 583-92.
31. Robibaro B, Stedman TT, Coppens I, et al. *Toxoplasma gondii* Rab5 enhances cholesterol acquisition from host cells. *Cell Microbiol* 2002; 4: 139-52.
32. Singh SB, Tandon R, Krishnamurthy G, et al. Rab5-mediated endosome-endosome fusion regulates hemoglobin endocytosis in *Leishmania donovani*. *EMBO J* 2003; 22: 5712-22.
33. Haldar K, Mohandas N, Samuel BU, et al. Protein and lipid trafficking induced in erythrocytes infected by malaria parasites. *Cell Microbiol* 2002; 4: 383-95.
34. Moore RH, Millman EE, Alpizar-Foster E, et al. Rab11 regulates the recycling and lysosome targeting of beta2-adrenergic receptors. *J Cell Sci* 2004; 117: 3107-17.
35. Harrison T, Samuel BU, Akompong T, et al. Erythrocyte G protein-coupled receptor signaling in malarial infection. *Science* 2003; 301: 1734-6.
36. Marti M, Good RT, Rug M, et al. Targeting malaria virulence and remodeling proteins to the host erythrocyte. *Science* 2004; 306: 1930-3.
37. Hiller NL, Bhattacharjee S, van Ooij C, et al. A host-targeting signal in virulence proteins reveals a secretome in malarial infection. *Science* 2004; 306: 1934-7.
38. Akompong T, Kadekoppala M, Harrison T, et al. Trans expression of a *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein II (HRPII) reveals sorting of soluble proteins in the periphery of the host erythrocyte and disrupts transport to the malarial food vacuole. *J Biol Chem* 2002; 277: 28923-33.
39. De Castro FA, Ward GE, Jambou R, et al. Identification of a family of Rab G-proteins in *Plasmodium falciparum* and a detailed characterisation of pfab6. *Mol Biochem Parasitol* 1996; 80: 77-88.
40. Gorlich D, Prehn S, Hartmann E, et al. A mammalian homolog of SEC61p and SECYp is associated with ribosomes and nascent polypeptides during translocation. *Cell* 1992; 71: 489-503.
41. Dahl EL, Rosenthal PJ. Biosynthesis, localization, and processing of falcipain cysteine proteases of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 2005; 139: 205-12.
42. Liu J, Gluzman IY, Drew ME, Goldberg DE. The role of *Plasmodium falciparum* food vacuole plasmepsins. *J Biol Chem* 2005; 280: 1432-7.
43. Foth BJ, Stimmler LM, Handman E, et al. The malaria parasite *Plasmodium falciparum* has only one pyruvate dehydrogenase complex, which is located in the apicoplast. *Mol Microbiol* 2005; 55: 39-53.
44. Yano K, Komaki-Yasuda K, Kobayashi T, et al. Expression of mRNAs and proteins for peroxiredoxins in *Plasmodium falciparum* erythrocytic stage. *Parasitol Int* 2005; 54: 35-41.
45. Hodder AN, Drew DR, Epa VC, et al. Enzymic, phylogenetic, and structural characterization of the unusual papain-like protease domain of *Plasmodium falciparum* SERA5. *J Biol Chem* 2003; 278: 48169-77.
46. Culvenor JG, Crewther PE. S-antigen localization in the erythrocytic stages of *Plasmodium falciparum*. *J Protozool* 1990; 37: 59-65.
47. Chen Q, Barragan A, Fernandez V, et al. Identification of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PFEMP1) as the rosetting ligand of the malaria parasite *P. falciparum*. *J Exp Med* 1998; 187: 15-23.
48. Kyes SA, Rowe JA, Kriek N, Newbold CI. Rifins: a second family of clonally variant proteins expressed on the surface of red cells infected with *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9333-8.
49. Kaviratne M, Khan SM, Jarra W, Preiser PR. Small variant STEVOR antigen is uniquely located within Maurer's clefts in *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells. *Eukaryot Cell* 2002; 1: 926-35.
50. Waller KL, Cooke BM, Nunomura W, et al. Mapping the binding domains involved in the interaction between the *Plasmodium falciparum* knob-associated histidine-rich protein (KAHRP) and the cytoadherence ligand *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PFEMP1). *J Biol Chem* 1999; 274: 23808-13.
51. Benedetti CE, Kobarg J, Pertinhez TA, et al. *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein II binds to actin, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate and erythrocyte ghosts in a pH-dependent manner and undergoes coil-to-helix transitions in anionic micelles. *Mol Biochem Parasitol* 2003; 128: 157-66.
52. Gardner MJ, Tettelin H, Carucci DJ, et al. Chromosome 2 sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Science* 1998; 282: 1126-32.
53. Spielmann T, Beck HP. Analysis of stage-specific transcription in *Plasmodium falciparum* reveals a set of genes exclusively transcribed in ring stage parasites. *Mol Biochem Parasitol* 2000; 111: 453-8.
54. Langsley G, Chakrabarti D. *Plasmodium falciparum*: the small GTPase rab11. *Exp Parasitol* 1996; 83: 250-1.
55. Hez-Deroubaix S, Brahimi K, Sauerwein R, et al. The *Plasmodium falciparum* GTPase Rab11B, a new liver-stage specific protein. *Mol Biochem Parasitol* 2005 (soumis pour publication).

TIRÉS À PART  
G. Langsley