

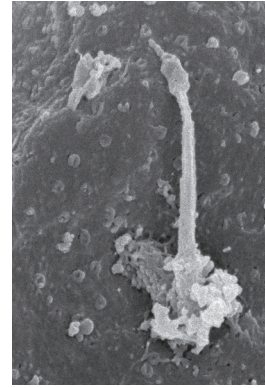
> Le cil primaire est souvent associé aux phases G0 et G1 du cycle cellulaire de la plupart des cellules. Ainsi, des études récentes montrent que sa formation et sa résorption sont étroitement liées à des acteurs moléculaires du cycle cellulaire, comme par exemple Aurora A ou PLK1 (*polo-like kinase 1*). De plus, sa résorption semble être critique pour la progression de la phase S et la détermination cellulaire, notamment dans le cas des cellules souches neurales. Enfin, le cil primaire agit comme une antenne cellulaire permettant de transmettre des signaux de nombreuses voies de signalisation qui, à leur tour, contribuent au destin cellulaire. <

Chez les mammifères, la formation du cil primaire est corrélée au cycle cellulaire. Le cil primaire est souvent présent aux phases G0/G1 du cycle. Selon les types cellulaires étudiés, il subit une phase de déconstruction lors de la transition G1/S et/ou une phase de résorption lors de la transition G2/M [1]. Toutefois, dans certaines cellules neuroépithéliales, une partie du cil primaire est conservée pendant la mitose et est internalisée. Dans ce cas, l'axonème se résorbe en prophase, mais l'un des centrosomes reste associé à la membrane ciliaire (qui exprime le marqueur ARL13b [*ADP-ribosylation factor-like 13b*]) jusqu'au cycle suivant. La cellule fille héritant de cette membrane ciliaire garde alors des caractéristiques de cellule souche, alors que la cellule qui n'en hérite pas se différencie. Ainsi, la cellule souche peut assembler à nouveau son cil primaire et répondre aux voies de signalisation ciliaires plus rapidement que la cellule fille [2]. Ce mécanisme pourrait être conservé dans d'autres types cellulaires où la présence de fragments d'axonème au niveau du centrosome a été observée lors de la mitose [3].

Cet article fait partie du numéro thématique de *médecine/sciences* intitulé « Cils primaires et ciliopathies » (*m/s* n° 11, vol. 30, novembre 2014).

Cil primaire, cycle cellulaire et prolifération

Nathalie Delgehr¹⁻³, Nathalie Spassky¹⁻³



¹ Institut de biologie de l'École normale supérieure (IBENS), 46, rue d'Ulm, 75005 Paris, France ;
² Inserm U1024, 75005 Paris, France ;
³ CNRS UMR 8197, 75005 Paris, France.
nathalie.spassky@ens.fr

Le cycle cellulaire régule la formation et la résorption du cil primaire

Formation du cil primaire en G0/ G1

Le contrôle de la formation des cils primaires par des événements du cycle cellulaire n'a pas été directement démontré. Toutefois, la protéine CP110 (*centriolar coiled coil protein of 110-kDa*), qui coiffe les centrioles et inhibe la formation d'un cil primaire, est étroitement régulée au cours du cycle cellulaire au niveau transcriptionnel (par des microARN) et traductionnel (par dégradation), et elle est phosphorylée par CDK2 (*cyclin-dependent kinase 2*) [4]. Le déplacement du complexe incluant CP110 est dépendant de la kinase TTBK2 (*tau tubulin kinase 2*), qui, elle aussi, est régulée au cours du cycle cellulaire [5]. Les étapes suivantes de formation des cils primaires, incluant le transport intraflagellaire et la mise en place de la membrane ciliaire, sont décrites dans d'autres articles de ce numéro [12] (→). Il serait intéressant d'explorer la régulation de la localisation et de l'abondance de ces différents acteurs de la ciliation par les protéines du cycle cellulaire.

(→) Voir la Synthèse de C. Fort et P. Bastin, page 955 de ce numéro

Résorption du cil primaire en G1/S ou G2/M

En culture, la résorption du cil primaire et la progression dans le cycle cellulaire sont induites par l'addition de sérum. Plusieurs facteurs de croissance pourraient être impliqués dans ces phases de résorption du cil [6]. Ainsi, le PDGF (*platelet-derived growth factor*) et l'IGF1 (*insulin-like growth factor 1*) induisent la résorption des cils primaires. Il est à noter que, dans les progéniteurs neuronaux, l'IGF1 entraîne à la fois la résorption du cil primaire, l'entrée dans le cycle cellulaire et la prolifération cellulaire. D'autres facteurs de croissance, comme l'EGF (*epidermal growth factor*) ou le FGF (*fibroblast growth factor*) pourraient aussi induire la résorption ciliaire, dans certaines conditions.

Les mécanismes conduisant à la résorption du cil lors de la reprise du cycle cellulaire ne sont pas encore totalement élucidés.

Les protéines kinases mitotiques Aurora A, PLK1 (*polo-like kinase 1*) et NEK (*NIMA-related kinase*), sont des protagonistes dans la progression du cycle cellulaire et sont impliquées dans la résorption des cils primaires en phase G1/S ou G2/M [1]. Les kinases Aurora A et PLK1, toutes deux essentielles à la transition G2/M, régulent l'activation de la déacétylase HDAC6 (*histone deacetylase 6*). Cette déacétylase élimine les groupements acétyl présents à la surface des tubulines de l'axonème, ce qui entraînerait la déstabilisation de ce dernier [12] (→).

(→) Voir la Synthèse de C. Fort et P. Bastin, page 955 de ce numéro

Il a été montré qu'au cours du cycle cellulaire, Aurora A participe à l'activation de PLK1, tandis que PLK1 permet la relocalisation d'Aurora A au centrosome et sa dégradation en anaphase. Il se pourrait donc que ces deux kinases soient dans une même voie de signalisation assurant le contrôle de la résorption du cil primaire. PLK1 est recrutée par une protéine du matériel péricentriolaire (PCMI, *pericentriolar material 1*) qui s'accumule au moment de la mitose, ce qui pourrait permettre le désassemblage du cil primaire lors de la transition G2/M [7]. Elle interagit à la fois avec la protéine de la zone de transition ciliaire néphrocystine 1 et avec Dvl2 (*dishevelled protein 2*). La néphrocystine 1 interagit avec HEF1 (*human enhancer of filamentation 1*), une protéine présente aux points d'adhésion focaux, qui active physiquement Aurora A par un mécanisme non déterminé, tandis que l'interaction avec Dvl2 permettrait de stabiliser HEF1. La déplétion de PLK1, comme celle d'Aurora A ou de son activateur HEF1, inhibent fortement le désassemblage du cil primaire lors de la reprise du cycle cellulaire, ce qui modifie la progression de ce dernier (voir plus loin). Enfin, la déplétion d'un autre activateur d'Aurora A, Pitchfork, conduit à des défauts de ciliogenèse ; cette protéine est mutée chez des patients présentant des défauts de latéralisation (*situs inversus*). Le rôle des NEK dans l'assemblage ou le désassemblage des cils primaires a été mis en évidence chez *Chlamydomonas*, mais n'est pas clairement établi chez les mammifères. Toutefois, des mutations dans NEK1 et -8 sont présentes chez des patients atteints de ciliopathies. NEK1 pourrait agir sur le cil via son interaction avec KIF3A (*kinesin family member 3A*, kinase impliquée dans le transport antérograde intraflagellaire) [12] (→) ou pVHL (*von Hippel-Lindau protein*, une ubiquitine ligase E3 impliquée, entre autres, dans la stabilisation des microtubules). Enfin, la déplétion de NEK2, qui est indirectement activée par PLK1, empêche la résorption du cil primaire en mitose, indépendamment d'Aurora A.

(→) Voir la Synthèse de C. Fort et P. Bastin, page 955 de ce numéro

En résumé, la formation et la résorption du cil primaire sont étroitement liées à des acteurs moléculaires du cycle cellulaire. Certains de ces acteurs apparaissent interconnectés. D'autres études seront nécessaires pour comprendre ces connexions et avoir une vision complète de la régulation de la ciliation au cours du cycle cellulaire en fonction du type cellulaire. À l'inverse, de plus en

plus d'études montrent que le cil primaire influe sur le cycle cellulaire, soit directement, soit en relayant des voies de signalisation.

Le cil primaire régule le cycle cellulaire

La présence d'un cil primaire requiert l'ancrage du centriole père à la membrane plasmique. Or, les centrioles sont recrutés aux pôles du fuseau mitotique lors de la division cellulaire. Cette observation suggère que la présence d'un cil primaire pourrait réguler directement l'entrée en mitose ; plusieurs études vont dans ce sens [6, 8].

Ainsi, l'absence de certaines protéines du transport intraflagellaire comme IFT27 (*intraflagellar transport protein 27*), IFT88 ou KIF3A perturbe le cycle cellulaire. Il n'est cependant pas clair si ces perturbations sont dues uniquement à l'absence de cil ou à d'autres fonctions de ces protéines, indépendantes des cils [13] (→).

(→) Voir la Synthèse de N. Taulat et B. Delaval, page 1040 de ce numéro

Toutefois, il a récemment été montré que la déplétion de NDE1 (*nudE neurodevelopment protein 1*) comme celle de Tctex-1, deux protéines liées à la dynéine cytoplasmique et localisées au centrosome, perturbent à la fois la résorption du cil primaire lors de l'entrée dans le cycle cellulaire et l'entrée en phase S. Dans les deux cas, la perte d'IFT88 ou d'IFT20, et donc la perte du cil primaire ajoutée à la déplétion de NDE1 ou Tctex-1, rétablit l'entrée en phase S, suggérant un rôle du cil primaire dans le contrôle de la transition G1/S. La surexpression de la protéine Rab8 constitutivement active ou le traitement des cellules à la cytochalasine D (qui dépolymérise les câbles d'actine), conduisent aussi à l'élongation du cil primaire et à un retard concomitant de l'entrée en phase S. La déplétion d'Aurora A ou de la trichopléine, un activateur d'Aurora A, conduit aussi à la non-résorption du cil primaire et au blocage de la phase S. Ce blocage est levé par la rétraction forcée du cil primaire induite par une déplétion d'IFT20. Tous ces résultats suggèrent que le cil primaire pourrait agir comme un point de contrôle de la transition G1/S. Il est à noter que la déplétion d'Aurora A, de HDAC6, ou de Tctex-1 dans les cellules neuroépithéliales interfère avec le cycle cellulaire et entraîne la différenciation prématurée de ces cellules en neurones [9].

Voies de signalisation régulées par le cil primaire

Les mécanismes par lesquels le cil primaire contrôle le cycle cellulaire sont encore assez hypothétiques.

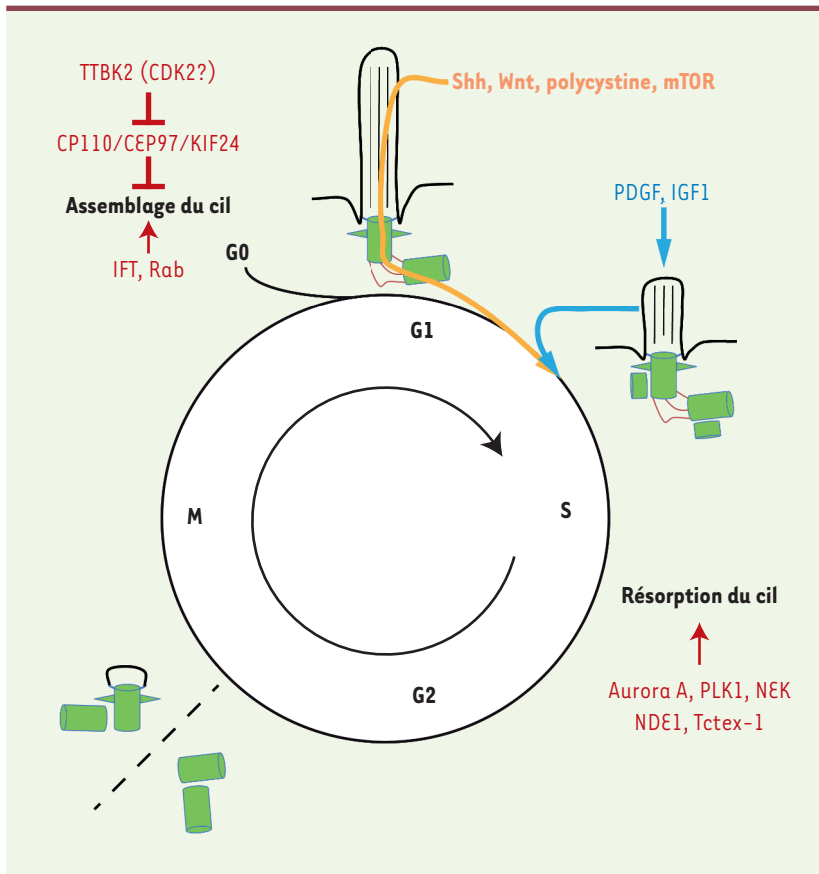


Figure 1. Interrelations entre le cil primaire et le cycle cellulaire. En phase G0/G1, l'assemblage du cil primaire est contrôlé par la délocalisation du complexe CP110/CEP97 (*centrosomal protein of 97-kDa*)/KIF24, elle-même contrôlée par la kinase TTBK2. La résorption du cil primaire est sous la dépendance de facteurs de croissance sériques. Entre autres, le PDGF et l'IGF1 induisent une résorption du cil primaire suivie par une progression du cycle cellulaire. La résorption de ce cil primaire en phase G1/S ou G2/M dépend des kinases Aurora A, PLK1 et de NEK. Les protéines NDE1 et Tctex-1 participent à la résorption du cil primaire, et leur perturbation conduit à des modifications dans la progression du cycle cellulaire. D'autres voies de signalisation (Shh, Wnt, polycystine, mTOR) sont impliquées dans la progression du cycle cellulaire et sont liées au cil primaire. En mitose, le cil primaire est le plus souvent désassemblé sauf dans certaines cellules, comme les cellules neuroépithéliales, où la présence résiduelle de membrane ciliaire est observée sur certains des centrioles les plus âgés.

Toutefois, des voies de signalisation contrôlant la prolifération cellulaire seraient régulées par le cil primaire [10]. Ainsi, ce dernier est requis pour la signalisation Shh (Sonic hedgehog). En bref, l'activation de la voie Shh conduit à la sortie du récepteur Patched et à l'entrée de Smoothened dans le cil qui va, à son tour, activer les facteurs de transcription de la famille des Gli pour permettre la transcription spécifique de certains gènes, dont ceux codant pour les cyclines D et E, impliquées dans la progression de la phase G1 [14, 15] (→).

(→) Voir les Synthèses de C. Lacléf et de M. Pacès-Fessy, pages 980 et 1024 de ce numéro

L'absence de cils perturbe la signalisation Shh et la prolifération cellulaire. Il a été montré que, dans le cerveau, l'absence de signalisation Shh par le cil primaire conduit à de nombreux défauts dans l'hippocampe et le cervelet au cours du développement et chez l'adulte. De plus, l'absence de cil primaire participe à la formation de médulloblastomes dépendants de Shh [11].

Bien que cette hypothèse soit encore fortement débattue, il se pourrait que la voie Wnt soit négativement régulée par le cil primaire. Ainsi, en l'absence de cil primaire, la β -caténine nucléaire s'accumulerait et conduirait à l'activation des facteurs de transcription TCF (*T-cell factor*)/LEF (*lymphoid enhancer-binding factor 1*). L'une des cibles du complexe β -caténine/TCF est la cycline D, requise pour la transition G1/S. Ainsi, l'absence de régulation de la voie Wnt pourrait conduire à une hyperprolifération cellulaire.

Le récepteur α du PDGF est aussi présent à la membrane ciliaire. Son activation par le PDGF-AA entraîne l'activation des voies de

signalisation Akt (protéine kinase B) et MEK1/2 (*mitogen-activated protein kinase kinase 1*)-ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase*) qui, à leur tour, agissent sur le cycle cellulaire.

Le complexe polycystine est présent à la membrane ciliaire. Il est activé mécaniquement par une tension sur le cil primaire et permet le relargage de calcium dans la cellule qui, à son tour, régule certains facteurs impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire.

Enfin, le cil primaire pourrait aussi contrôler la voie mTOR (*mammalian target of rapamycin*) via LKB1 (*liver kinase B1*), et contrôler l'entrée dans le cycle via la voie PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*).

Il ressort de ces différentes études que le cil primaire est un organite complexe régulé par, et régulant, le cycle cellulaire (Figure 1). Il permet ainsi aux cellules de répondre à leur environnement, et sa perturbation s'accompagne d'un nombre croissant de maladies incluant les ciliopathies et certains cancers [10]. ♦

SUMMARY

Interplay between primary cilia and cell cycle

The primary cilium is often associated with the phases G0 and G1 of the cellular cycle in most of the cells. So, recent studies show that its formation and its resorption



are closely linked to molecular actors of the cellular cycle, as for example Aurora A or PLK1 (polo-like kinase 1). Furthermore, its resorption seems to be critical for the progress of the phase S and the cellular determination, in particular in the case of neural stem cells. Finally, the primary cilium acts as a cellular antenna allowing to transmit numerous signal pathways which, in their turn, contribute to the cellular fate. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

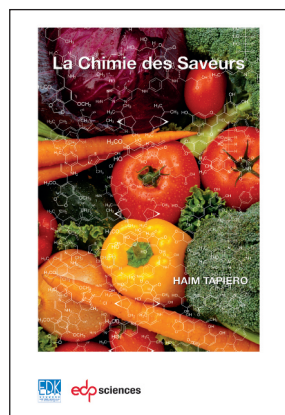
Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Ke YN, Yang WX. Primary cilium: an elaborate structure that blocks cell division? *Gene* 2014 ; 547 : 175-85.
2. Hoerner C, Stearns T. Remembrance of cilia past. *Cell* 2013 ; 155 : 271-3.
3. Rieder CL, Jensen CG, Jensen LC. The resorption of primary cilia during mitosis in a vertebrate (PtK1) cell line. *J Ultrastruct Res* 1979 ; 68 : 173-85.
4. Tsang WY, Dynlacht BD. CP110 and its network of partners coordinately regulate cilia assembly. *Cilia* 2013 ; 2 : 9.
5. Goetz SC, Liem KF, Jr, Anderson KV. The spinocerebellar ataxia-associated gene Tau tubulin kinase 2 controls the initiation of ciliogenesis. *Cell* 2012 ; 151 : 847-58.
6. Kim S, Tsiokas L. Cilia and cell cycle re-entry: more than a coincidence. *Cell Cycle* 2011 ; 10 : 2683-90.
7. Wang G, Chen Q, Zhang X, et al. PCMI recruits Plk1 to the pericentriolar matrix to promote primary cilia disassembly before mitotic entry. *J Cell Sci* 2013 ; 126 : 1355-65.
8. Goto H, Inoko A, Inagaki M. Cell cycle progression by the repression of primary cilia formation in proliferating cells. *Cell Mol Life Sci* 2013 ; 70 : 3893-905.
9. Li A, Saito M, Chuang JZ, et al. Ciliary transition zone activation of phosphorylated Tctex-1 controls ciliary resorption, S-phase entry and fate of neural progenitors. *Nat Cell Biol* 2011 ; 13 : 402-11.
10. Irigoien F, Badano JL. Keeping the balance between proliferation and differentiation: the primary cilium. *Curr Genomics* 2011 ; 12 : 285-97.
11. Ruat M, Roudaut H, Ferent J, Traiffort E. Hedgehog trafficking, cilia and brain functions. *Differentiation* 2012 ; 83 : S97-104.
12. Fort C, Bastin P. Élongation de l'axonème et dynamique du transport intraflagellaire. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 955-61.
13. Taulet N, Delaval B. De nouvelles fonctions extraciliaires pour les protéines ciliaires. Quelles conséquences sur l'apparition de ciliopathies? *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1040-50.
14. Laclef C. Le cil primaire, orchestrateur de la morphogenèse cérébrale *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 980-90.
15. Paces-Fessy M. Cils et kystes rénaux. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1024-33.

TIRÉS À PART

N. Spassky



ISBN : 978-2-7598-1137-3 180 pages

La cuisine est une science. Il existe une relation étroite entre élaborer une recette et entreprendre une recherche scientifique. Quelle que soit l'origine d'une recette, d'un livre ou inventée, il faudra faire le choix des ingrédients, les mélanger et les cuire de manière appropriée afin de ne pas altérer les substances actives qui composent les ingrédients.

Une fois la cuisson terminée, il faudra analyser le goût et si nécessaire prévoir son amélioration. Améliorer une recette nécessite de connaître le ou les processus qui interviennent dans le développement des arômes, des saveurs et de la texture. Cette approche est similaire à celle développée par le scientifique.

La relation entre l'élaboration des recettes, les substances nutritives qui composent les ingrédients et la santé de l'homme est issue de plusieurs disciplines de la recherche fondamentale et clinique. Au cours des dernières années, de nombreux travaux scientifiques ont été publiés sur le rôle de la nutrition et la réduction des risques dans les pathologies comme les maladies cardio-vasculaires ou les cancers.

Le but principal de cet ouvrage a été d'identifier la structure chimique des composants actifs des ingrédients utilisés en cuisine (légumes, herbes aromatiques, épices) et qui entrent dans la préparation des recettes pour « végétariens » et « omnivores ».



BON DE COMMANDE

À retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex - Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La chimie des Saveurs** : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |