

Le centrosome, petit architecte de la cellule : il a tout d'un grand

Découvert il y a plus de cent ans, le centrosome est longtemps resté une énigme pour les cytologistes. Son absence apparente dans certaines cellules rendait improbable le rôle essentiel dans la ségrégation des chromosomes que Theodor Boveri lui avait très tôt attribué. L'observation au microscope électronique révéla sa structure très particulière : deux assemblages de microtubules, les centrioles (*figure 1*) au cœur d'un matériel péricentriolaire d'où émer-

gent les microtubules cytoplasmiques. Puis, l'étude des divisions cellulaires prouva qu'il était effectivement indispensable à la séparation équitable des chromosomes : au début de la mitose, il se dédouble en deux éléments qui, placés aux deux pôles de la cellule, organisent les structures microtubulaires formant le fuseau sur lequel migreront de part et d'autre les chromatides sœurs après séparation des centromères.

Indispensable mais interchangeable : le maître des microtubules

Le centrosome devint alors sujet d'études expérimentales. Alors que sa suppression dans une cellule empêche la mitose de s'accomplir, on put constater qu'il pouvait être remplacé par un centrosome provenant d'une espèce très éloignée : des centrosomes de rats, de souris ou de bovins permettent d'obtenir des greffouilles viables. Pour comprendre cette conservation fonctionnelle, des progrès dans la connaissance moléculaire des éléments intervenant dans la structure et le fonctionnement des centrosomes s'avéraient nécessaires. Or, depuis une dizaine d'années de nombreuses acquisitions ont été faites dans ce domaine. On a appris que les microtubules sont constitués de sous-unités de tubulines α et β , et que les centrosomes organisent la nucléation et la croissance des microtubules grâce à la tubuline γ présente dans le matériel péricentriolaire [1]. Plusieurs études en immuno-histochimie ont montré que des protéines-kinases et des phosphatases se fixaient préférentiellement sur le

centrosome à certaines phases du cycle cellulaire, mais sans qu'il soit possible d'en préciser les conséquences fonctionnelles. Un ensemble de travaux récents viennent de fournir des éléments de réponse : ils apportent les preuves d'un dysfonctionnement des centrosomes dans les cellules tumorales mais, surtout, des précisions sur la nature des substrats impliqués.

Le pas de deux ou l'anarchie

Après mise en évidence par coloration immuno-histochimique de la péricentrine – phosphoprotéine très conservée dans l'évolution et intervenant dans la nucléation des microtubules – il a été observé que celle-ci est présente en amas plus nombreux et plus volumineux dans certains types de cellules tumorales que dans les cellules normales où l'on n'observe qu'un seul signal [2]. Ces centrosomes multiples et anormaux sont associés à des anomalies du fuseau et à une instabilité chromosomique. En dehors de la péricentrine, d'autres agents de contrôle peuvent être à l'origine d'instabilités chromosomiques : dans des cancers colorectaux, ce sont des mutations entraînant l'inactivation de l'homologue humain du gène *BUB1* de la levure (régulateur du point de contrôle de la ségrégation des chromosomes) [3]; dans les fibroblastes embryonnaires de souris, l'absence de p53 impliquée par ailleurs dans de nombreuses fonctions au sein de la cellule, mais qui se fixe sur les centrosomes, provoque une dérégulation de leur duplication ayant pour consé-

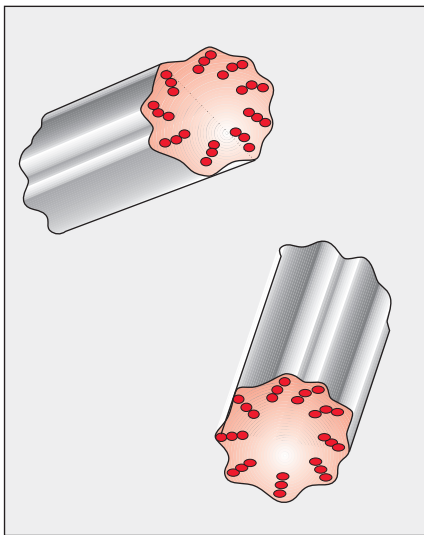


Figure 1. **Anatomie des centrioles.** Les centrioles sont disposés perpendiculairement lors de la duplication. Situés dans le matériel péricentriolaire, ce sont de petits tubes composés de neuf fibres creuses, radiales qui évoquent en coupe une roue à aubes, et qui sont constituées chacune de trois microtubules formés d'une alternance de tubulines α et β .

quence leur multiplication et la formation de fuseaux multipolaires [4].

Phosphorylation et protéine kinases

L'isolement du gène humain codant pour une protéine Eg5 de type kinésine, dont l'homologue est impliqué chez le xénope dans l'assemblage et la dynamique du fuseau [5], a permis son étude en cellules HeLa. Un site de phosphorylation *cdc2*, très conservé au cours de l'évolution, est phosphorylé durant toute la mitose. Cette phosphorylation, dépendante

de la protéine-kinase $p34^{cdc2}$, est indispensable pour la formation d'un fuseau bipolaire et pour la dynamique fusoriale [6].

Enfin, deux protéine-kinases semblent jouer un rôle considérable dans l'assemblage et le fonctionnement du centrosome. Il s'agit de PLK1 et de STK15, qui appartiennent toutes deux à la famille des sérine/thréonine kinases (STK) dont on mesure de plus en plus l'importance dans la régulation du cycle cellulaire. PLK1 (*polo-like kinase*) est apparentée au produit du gène *polo* de la drosophile et de celui du gène *Cdc5* de la levure [7]. Il est désormais certain que la protéine PKL1 est indispensable à la maturation du centrosome et qu'elle intervient à la fin de la période G2 et en début de prophase. Les anticorps anti-PLK1 provoquent une accumulation de tubuline γ et, bien qu'ils n'empêchent pas la duplication du centrosome, ils bloquent sa migration et la formation d'un fuseau bipolaire. Augmentée dans les tumeurs, PLK1 est aussi capable de provoquer la transformation des cellules *in vitro* [8].

Quant à STK15, deux groupes viennent séparément d'en découvrir l'importance. On savait que, chez la drosophile, des mutations dans le gène *aurora* entraînent de nombreuses anomalies cellulaires: centrosomes isolés du fuseau, ou dédoublés mais restant juxtaposés, fuseaux

mono ou multipolaires, conséquences des modifications de nombre des centrosomes, qui provoquent à leur tour des répartitions anarchiques des chromosomes [9]. Le gène *STK15* est un des homologues humains du gène *aurora* (et du gène codant pour la kinase Ip11 de la levure). Chez l'homme, *STK15/aurora2* est localisé en 20q13.2, dans une région fréquemment amplifiée dans des cancers. L'étude quantitative de plusieurs gènes situés dans cette région montre l'amplification importante de l'ADN de *STK15/aurora2* (2 à 10 copies) dans plus de 50 % des tumeurs étudiées (cancers colorectaux, cancers du sein...) ainsi qu'une surexpression de l'ARN, sans modification des autres gènes [10]. L'autre équipe, en surexprimant la protéine dans des cellules normales en culture a obtenu une transformation de type tumoral *in vitro*, avec augmentation du nombre des centrosomes et répartition anormale des chromosomes [11] (figure 2).

Ainsi se rassemblent peu à peu les éléments moléculaires intervenant dans le fonctionnement des centrosomes, éléments essentiels de la division cellulaire et qui peuvent, dans certaines circonstances, être la cause et non pas la conséquence de processus tumoraux [12]. On ignore encore leur ordre d'apparition et la cascade d'interactions sur le centrosome, mais on détient la preuve que leurs dérèglements constituent un des processus de tumorigénèse ou d'apoptose.

S.G.

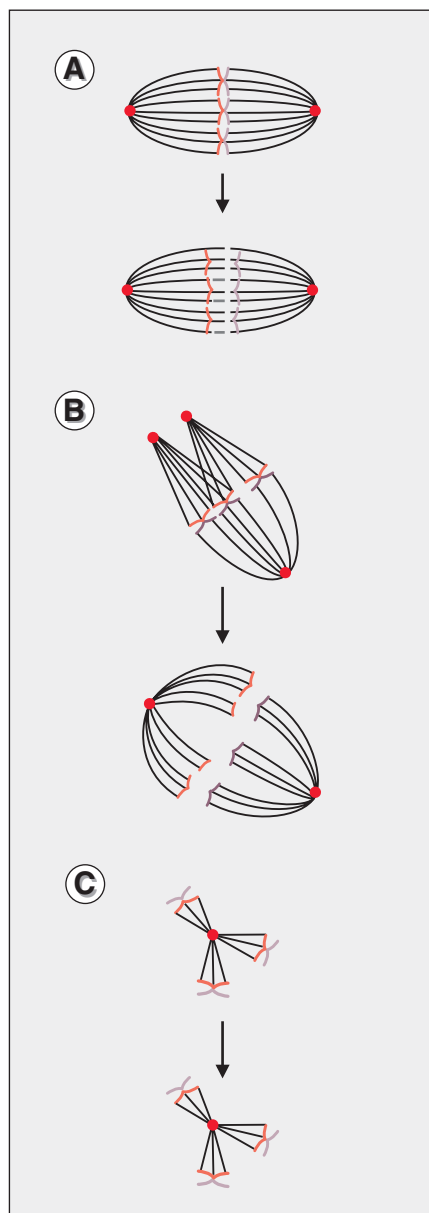
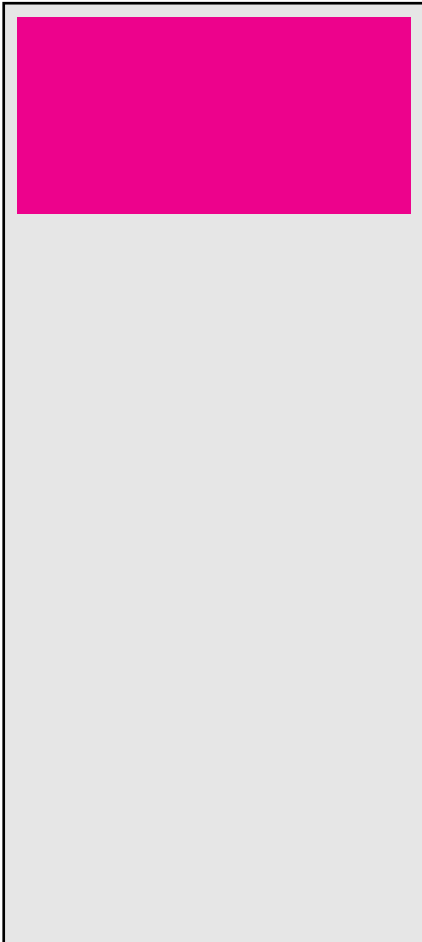


Figure 2. **Fuseaux mitotiques normaux et de cellules aux centrosomes défectueux.** A. Les centrosomes disposés aux pôles organisent le fuseau bipolaire au centre duquel se situent les chromosomes fixés aux microtubules par les centromères, avant que s'effectue leur séparation suivie de la migration des chromatides sœurs vers les pôles. Il s'ensuit une répartition équitable du matériel chromosomique dans les deux cellules filles. B. De la présence de trois centrosomes résulte un fuseau tripolaire sur lequel la répartition des chromosomes est anarchique. Il s'ensuit des risques de cassures et des cellules filles aneuploïdes. C) Fuseau monopolaire sans possibilité de ségrégation des chromosomes. (D'après [12].)

1. Keryer G, Bailly E G. Spécificité de l'action des protéine-kinases et phosphatases dans la cellule. *Med Sci* 1994; 10: 408-16.
2. Pilhan GA, Purohit A, Wallace J, Knecht H, Woda B, et al. Centrosome defects and genetic instability in malignant tumors. *Cancer Res* 1998; 58: 3974-85.
3. Cahill DP, Lengauer C, Yu J, Riggins GJ, Wilson JK, Markowitz SD, et al. Mutations of mitotic checkpoint genes in human cancers. *Nature* 1998; 392: 300-3.
4. Fukusawa K, Choi T, Kuriyama R, Rulong S, Vande Woude GF. Abnormal centrosome amplification in the absence of p53. *Science* 1996; 271: 1744-7.

5. Karsenti E. Vers une description du mécanisme d'assemblage du fuseau mitotique à l'échelle moléculaire. *Med Sci* 1993; 9: 131-9.
6. Blanguy A, Lane HA, d'Herin P, Harper M, Kress M, Nigg EA. Phosphorylation by p34cdc2 regulates spindle association of human Eg5, a kinesin-related motor essential for bipolar spindle formation *in vivo*. *Cell* 1995; 83: 1159-69.
7. Wolf G, Elez R, Doermer A, Holtrich U, Ackermann H, *et al*. Prognostic significance of polo-like kinase (PLK) expression in non small cell lung cancer. *Oncogene* 1997; 14: 543-9.
8. Smith MR, Wilson ML, Hamanaka R, Chase D, Kung H, Longo DL, Ferris DK. Malignant transformation of mammalian cells initiated by constitutive expression of the polo-like kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234: 397-405.
9. Glover DM, Leibowitz MH, McLean DA, Parry H. Mutations in aurora prevents centrosome separation leading to the formation of monopolar spindles. *Cell* 1995; 81: 95-105.
10. Bischoff JB, Anderson L, Zhu Y, Mossie K, Ng L, Souza B, *et al*. A homologue of Drosophila aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers. *EMBO J* 1998; 17: 3052-65.
11. Zhou H, Kuang J, Zhong L, Kuo W-L, Gray JW, *et al*. Tumour amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation. *Nat Genet* 1998; 20: 189-93.
12. Doxsey S. The centrosome: a tiny organelle with big potential. *Nat Genet* 1998; 20: 104-6.



FORMATION PERMANENTE