

« NEDD1 et les complexes de nucléation des microtubules : recruter pour mieux organiser /  
NEDD1 and microtubule nucleation complexes: to recruit for better organizing »

Laurence Haren Ingrid Bazin et Marie-Hélène Rémy

*M/S : médecine sciences*, vol. 22, n° 10, 2006, p. 804-806.

Pour citer ce document, utiliser l'information suivante :

URI: <http://id.erudit.org/iderudit/013805ar>

DOI: 10.7202/013805ar

Note : les règles d'écriture des références bibliographiques peuvent varier selon les différents domaines du savoir.

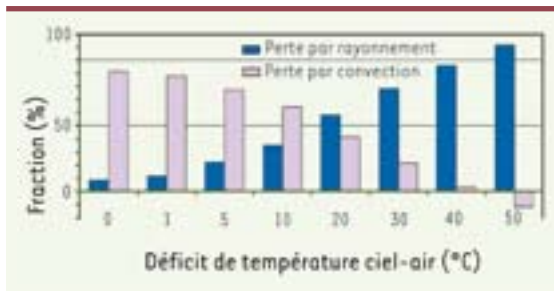
---

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 à l'URI <https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

---

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. Érudit offre des services d'édition numérique de documents scientifiques depuis 1998.

Pour communiquer avec les responsables d'Érudit : [info@erudit.org](mailto:info@erudit.org)



**Figure 1.** Influence de la température du ciel sur les contributions respectives du rayonnement et de la convection à la dissipation non évaporatoire de la chaleur vers le haut chez un pigeon en vol simulé, à une température d'air de 25 °C et à une vitesse de vent de 10 m/s. Les valeurs ont été prédites par le biais d'un modèle de régression multiple ( $r^2 = 0,96$ ) appliqué à l'ensemble de nos mesures de température superficielle du plumage faites par infrarouge [5]. Un déficit ciel-air de 0 °C correspond à l'ambiance rayonnante d'une soufflerie conventionnelle ; un déficit de 20 °C correspond aux conditions moyennes observées dans la nature. À des déficits supérieurs à 42 °C, la fraction rayonnante dépasse 100 % parce que l'énergie radiante comprend la chaleur que le plumage gagne par contact avec l'air en mouvement (convection).

diminue au point où la convection ne suffit plus, même la nuit, à garder la température du plumage assez basse pour assurer un bon refroidissement cutané. L'effet refroidissant du ciel devient alors critique. Nos résultats

montrent qu'il peut rafraîchir significativement la surface du plumage, même si la chute de la température des plumes diminue forcément l'écart plumage-air et donc la perte convective. L'effet était suffisamment fort dans nos conditions pour que l'importance du rayonnement puisse dépasser celle de la convection à des valeurs habituelles du déficit ciel-air (Figure 1). À des valeurs extrêmes du déficit, nous avons même observé des écarts plumage-air négatifs, signalant que l'air chauffait alors les plumes.

#### La fin de l'histoire ?

De telles mesures montrent que le pouvoir refroidissant

du ciel peut être important pour l'équilibre thermique de l'oiseau migrateur dans des conditions où la température superficielle du plumage constitue une limite à la dissipation de la chaleur produite par ses muscles. Nos résultats aident donc à résoudre le paradoxe évoqué plus haut, et ils contribuent aussi à expliquer pourquoi la majorité des vols migratoires ont lieu par nuit claire. Toutefois, l'évaluation précise de la contribution du pouvoir refroidissant du ciel à la thermorégulation des oiseaux pendant la migration ne sera possible qu'au moment où nous disposerons de mesures obtenues chez des sujets volant librement en milieu naturel. ♦

**Help yourself and the sky will help you! On the importance of radiative heat exchange during nocturnal flight in birds**

#### RÉFÉRENCES

1. Klaassen M, Biebach H. Flight altitude of trans-Saharan migrants in autumn: a comparison of radar observations with predictions from meteorological and water and energy balance models. *J Exp Biol* 2000 ; 31 : 47-55.
2. Biesel W, Nachtigall W. Pigeon flight in a wind tunnel. IV. Thermoregulation and water homeostasis. *J Comp Physiol* 1987 ; 157B : 117-28.
3. Torre-Bueno JR. Evaporative cooling and water balance during flight in birds. *J Exp Biol* 1978 ; 75 : 231-6.
4. Ward S, Rayner JMV, Möller U, et al. Heat transfer from starlings *Sturnus vulgaris* during flight. *J Exp Biol* 1999 ; 202 : 1589-602.
5. Léger J, Larochelle J. On the importance of radiative heat exchange during nocturnal flight in birds. *J Exp Biol* 2006 ; 209 : 103-14.

## NOUVELLE

### NEDD1 et les complexes de nucléation des microtubules : recruter pour mieux organiser

Laurence Haren Ingrid Bazin, Marie-Hélène Rémy

UMR 2587 CNRS-Pierre Fabre, ISTMT,  
3, rue des Satellites, 31400 Toulouse, France.  
[laurence.haren@istmt.cnrs.fr](mailto:laurence.haren@istmt.cnrs.fr)

> Le cytosquelette microtubulaire fournit à la cellule un réseau vital le long duquel se déplacent molécules et organites. Il permet la polarisation de la cellule, son mouvement et la ségrégation des chromosomes lors de la division cellulaire. Les microtubules sont des structures cylindriques formées de dimères de tubulines  $\alpha/\beta$ , de 25 nm de diamètre et pouvant atteindre des dizaines de micromètres. *In vitro*, leur assemblage commence par une étape limitante appelée « nucléation » [1] : elle correspond à la

formation de petites amorces de microtubules suffisamment stables pour permettre une élongation rapide. Dans la cellule, la nucléation est induite par des complexes protéiques spécialisés. Ces complexes sont concentrés au niveau du centrosome, un organite situé au centre de la cellule à partir duquel le réseau de microtubules va s'organiser. Le centrosome est composé de deux centrioles, eux-mêmes constitués de courts microtubules, entourés d'une matrice dense

(ou matériel péricentriolaire) où sont ancrés les complexes de nucléation. Le cytosquelette microtubulaire est dynamique et son organisation tridimensionnelle varie au cours de la progression dans le cycle de division (Figure 1). Comme l'ADN, les centrioles se dupliquent en interphase pour former deux centrosomes qui vont se positionner de part et d'autre du cytoplasme lorsque la cellule entre en mitose. Leur capacité à nucléer les microtubules augmente suite à un recrutement intense des complexes



de nucléation. Les deux centrosomes « matures » initient alors l'assemblage d'un fuseau mitotique bipolaire, formant deux pôles de nucléation à partir desquels les microtubules croissent en direction des chromosomes. La bipolarité du fuseau mitotique est essentielle pour assurer la capture efficace des chromosomes par les microtubules et leur ségrégation correcte vers chaque pôle de la cellule, puis dans les deux cellules filles. En mitose, les complexes de nucléation sont également recrutés le long des microtubules du fuseau [2-4].

Les complexes de nucléation contiennent une troisième forme de tubuline : la tubuline  $\gamma$ , associée à au moins cinq autres protéines appelées « GCP » (*gamma complex proteins*). Ils contiennent 10 à 14 molécules de tubuline  $\gamma$ , qui représente presque un tiers de leur masse, et ont, en microscopie électronique, une forme de bague de 25 nm de diamètre, avec une face fermée probablement constituée des GCP et une face ouverte exposant les molécules de tubuline  $\gamma$  (Figure 2). Il est proposé que ces complexes agissent directement comme amorces de nucléation, facilitant l'assemblage des tubulines  $\alpha/\beta$  au niveau des molécules de tubuline  $\gamma$  et imposant la structure cylindrique [5]. En raison de leur forme caractéristique, les

complexes de nucléation ont été appelés «  $\gamma$ TuRC » (*gamma tubulin ring complexes*).

Récemment, un nouveau composant du  $\gamma$ TuRC a été identifié chez la drosophile [6, 7]. Nous avons caractérisé son homologue humain : la protéine NEDD1 (*neural precursor cell expressed, developmentally downregulated 1*) [3]. NEDD1 se distingue des autres GCP par la présence d'un domaine de type WD (domaines d'interactions protéine-protéine). Pour étudier sa fonction, nous avons inhibé l'expression de la protéine dans des lignées cellulaires en culture, par la technique de l'ARN interférence. En l'absence de NEDD1, les microtubules ne sont pas correctement organisés à partir du centrosome. Les  $\gamma$ TuRC sont toujours formés mais ils ne sont plus localisés au centrosome. Au contraire, lorsque la tubuline  $\gamma$  est inhibée, les  $\gamma$ TuRC ne sont plus assemblés mais NEDD1 est toujours localisée au centrosome. Nos résultats montrent que la protéine NEDD1 sert de médiateur pour le recrutement des  $\gamma$ TuRC au centrosome et que ce recrutement est nécessaire pour l'activité de nucléation du centrosome. NEDD1 est elle-même adressée au centrosome *via* son domaine WD et nous recher-

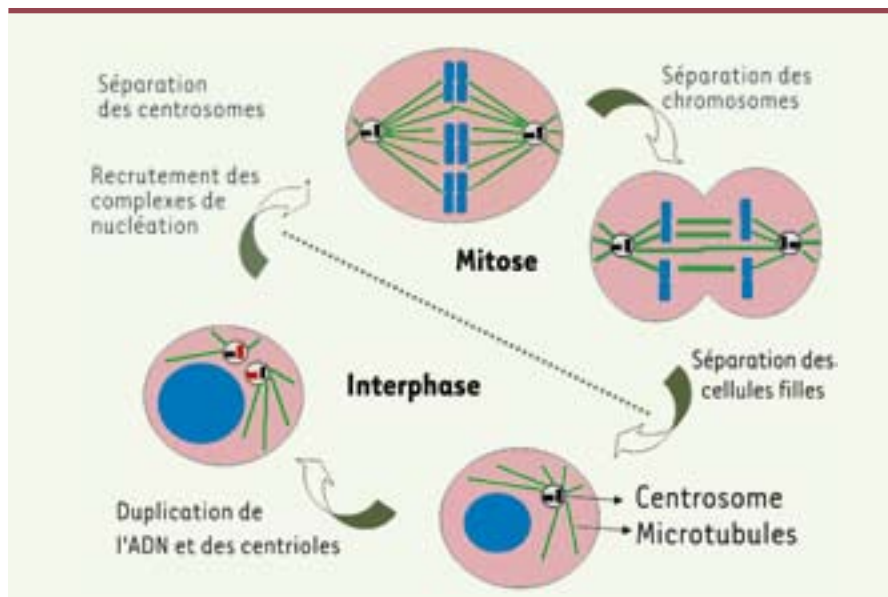
chons actuellement des protéines susceptibles d'interagir avec ce domaine. La déplétion de NEDD1, comme celle de la tubuline  $\gamma$ , induit un blocage des cellules en mitose avec des fuseaux mitotiques aberrants. Les microtubules sont fortement désorganisés et les centrosomes ne sont pas correctement séparés, entraînant une perte de la bipolarité (Figure 2). De plus, la structure même des centrosomes est affectée. Ils ne contiennent souvent qu'un seul centriole qui n'a pas été dupliqué en interphase. Ainsi, le recrutement des  $\gamma$ TuRC au centrosome est crucial pour la duplication des centrioles et l'assemblage du fuseau mitotique. Un travail parallèle réalisé par l'équipe de T. Stearns [4] montre que l'organisation du fuseau mitotique dépend également de la présence des  $\gamma$ TuRC le long des microtubules. Celle-ci nécessite la phosphorylation de NEDD1 en début de mitose. Il est fort probable que les complexes de nucléation centrosomiques servent à assembler, ancrer et stabiliser les microtubules du fuseau, tandis qu'une nucléation secondaire le long des microtubules pourrait permettre de former de nouveaux microtubules venant renforcer la structure du fuseau [8]. En l'absence de ces fonctions, une déstabilisation et/ou une perte de microtubules peut expliquer la mauvaise séparation des centrosomes et la désorganisation du fuseau mitotique.

La duplication des centrioles et l'assemblage du fuseau mitotique sont des étapes clés du cycle cellulaire dont les dérégulations sont associées au cancer. Les complexes de nucléation des microtubules sont essentiels pour ces deux processus. De plus, ils constituent des cibles anticancéreuses potentielles : comme on le voit ici, leur inhibition ou leur délocalisation conduit au blocage des cellules en mitose. Les agents antimitotiques utilisés à ce jour en chimiothérapie, comme les taxoïdes ou les alcaloïdes de la vinca, ciblent tous la dynamique des microtubules. Des molécules intervenant différemment sur le cytosquelette microtubulaire pourraient constituer de nouveaux anticancéreux originaux.  $\diamond$

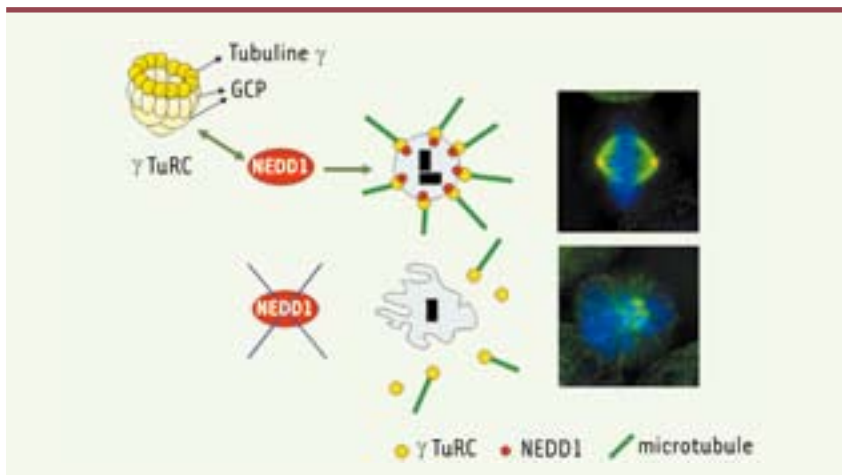
**NEDD1 and microtubule nucleation complexes: to recruit for better organizing**

#### REMERCIEMENTS

Nous remercions Michel Wright et Andreas Merdes pour leur participation à l'étude de NEDD1.



**Figure 1. Le centrosome : centre organisateur des microtubules cellulaires.** Le centrosome est constitué de deux centrioles entourés du matériel péricentriolaire où sont nucléés les microtubules. Le centrosome se dédouble en interphase : les centrioles se dupliquent pour former deux nouveaux centrosomes composés chacun d'un centriole parent et d'un centriole néoformé (en rouge). Dès l'entrée en mitose, les deux centrosomes se séparent et recrutent activement les complexes de nucléation pour former le fuseau mitotique.



**Figure 2. Les complexes de nucléation sont recrutés au centrosome via NEDD1.** Les  $\gamma$ TuRC sont des complexes en forme de bague composés de tubuline  $\gamma$  et de protéines associées ou GCP, dont NEDD1. NEDD1 est nécessaire au recrutement des  $\gamma$ TuRC au centrosome : en l'absence de la protéine, les  $\gamma$ TuRC sont délocalisés dans le cytoplasme. En conséquence, les cellules se bloquent en mitose. Les centrosomes sont souvent désorganisés avec un seul centriole non dupliqué. Les fuseaux mitotiques sont aberrants, visualisés ici par immunofluorescence : en vert, les microtubules ; en rouge, NEDD1 ; en bleu, les chromosomes.

## NOUVELLE

### Le chien et son génome

Francis Galibert, Catherine André

Laboratoire de Génétique et Développement,  
UMR 6061, CNRS-Université de Rennes 1, IFR 140,  
Génomique Fonctionnelle et Santé,  
2, avenue Léon Bernard, 35043 Rennes Cedex, France.  
[galibert@univ-rennes1.fr](mailto:galibert@univ-rennes1.fr) ;  
[candre@univ-rennes1.fr](mailto:candre@univ-rennes1.fr)

> Et de cinq !

Le 8 décembre dernier, la revue *Nature* publiait la séquence complète du génome du chien essentiellement réalisée par le *BROAD Institute* (Boston, MA, États-Unis) sous la direction de Kerstin Lindblad-Toh [1]. Ainsi, après ceux de l'homme, de la souris, du rat et du chimpanzé, le chien a été choisi pour compléter cette liste déjà impressionnante de génomes pour lesquels une connaissance très approfondie est maintenant disponible. Pourquoi le chien et pas un autre mammifère ? Quelles avancées cette séquence va-t-elle permettre ? Est-il nécessaire d'allonger encore cette liste ? Telles sont les questions auxquelles nous tenterons de répondre.

Mais d'abord, il convient de rappeler quelques faits sur la séquence proprement dite et son établissement. La séquence publiée par K. Lindblad-Toh et ses collaborateurs correspond à celle d'un chien unique, une femelle boxer, sélectionnée parmi beaucoup d'autres chiens

de diverses races pour son faible niveau de polymorphisme. Ces deux éléments, associés à l'utilisation d'un programme d'assemblage amélioré et à l'utilisation de cartes génomiques denses et robustes expliquent pour beaucoup la qualité exceptionnelle de cette séquence, supérieure à celles des autres génomes, séquence humaine exceptée. Autre point intéressant à souligner, la séquence publiée résulte uniquement de l'assemblage d'un *shotgun* profond du génome canin entier, démontrant, s'il en était encore besoin, la puissance de cette approche pourtant décrite à l'excès lorsque fut proposée en 2002 son adaptation aux génomes de mammifères.

Le chien est la première espèce domestiquée par l'homme comme l'attestent les données archéologiques et de biologie moléculaire, les dates les plus communément avancées se situant entre -13 000 et -15 000 ans. Par

## RÉFÉRENCES

1. Job D, Valiron, O, Oakley, B. Microtubule nucleation. *Curr Opin Cell Biol* 2003 ; 15 : 111-7.
2. Lajoie-Mazenc I, Tollon, Y, Detraves, C, et al. Recruitment of antigenic gamma-tubulin during mitosis in animal cells: presence of gamma-tubulin in the mitotic spindle. *J Cell Sci* 1994 ; 107 : 2825-37.
3. Haren L, Remy, MH, Bazin, I, et al. NEDD1-dependent recruitment of the gamma-tubulin ring complex to the centrosome is necessary for centriole duplication and spindle assembly. *J Cell Biol* 2006 ; 172 : 505-15.
4. Luders J, Patel, UK, Stearns, T. GCP-WD is a gamma-tubulin targeting factor required for centrosomal and chromatin-mediated microtubule nucleation. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 137-47.
5. Moritz M, Braunfeld, MB, Guenebaut, V, et al. Structure of the gamma-tubulin ring complex: a template for microtubule nucleation. *Nat Cell Biol* 2000 ; 2 : 365-70.
6. Gunawardane RN, Martin OC, Zheng Y. Characterization of a new gamma TuRC subunit with WD repeats. *Mol Biol Cell* 2003 ; 14 : 1017-26.
7. Verollet C, Colombie, N, Daubon, T, et al. *Drosophila melanogaster* gamma-TuRC is dispensable for targeting gamma-tubulin to the centrosome and microtubule nucleation. *J Cell Biol* 2006 ; 172 : 517-28.
8. Mahoney NM, Goshima, G, Douglass, AD, et al. Making microtubules and mitotic spindles in cells without functional centrosomes. *Curr Biol* 2006 ; 16 : 564-9.

ailleurs, les analyses d'ADN mitochondriaux et génomiques de dizaines d'échantillons de loups et de chiens de très nombreuses races indiquent clairement que toute la population canine actuelle dériverait d'une origine commune de loup asiatique, *canis lupus* [2] sans toutefois éliminer la possibilité de croisements occasionnels avec d'autres espèces du genre *canis*. Cette origine unique alliée à la très grande diversité anatomique, comportementale et de susceptibilité aux maladies constitue la base de l'intérêt du chien comme modèle à nul autre pareil pour l'analyse des relations génotypes/phénotypes. Comme chacun peut le constater, si le Berger allemand ou le Husky ont conservé un aspect général peu éloigné du loup, comment s'imaginer de prime abord que le Chihuahua ou le Greyhound, pour ne citer que ces deux races, puissent être des représentants de la même espèce. Au cours des siècles, et singulièrement depuis 300 à 400 ans, l'homme a exercé une