

Croissance asymétrique et régénération

Les cellules souches gardent la ligne chez la drosophile

Pierre Fichelson, Jean-René Huynh

Développement des cellules germinales,
Génétique et biologie du développement,
UMR3215/U934, Institut Curie,
26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France.
jean-rene.huynh@curie.fr
http://www.curie.fr/equipe/355/lang/_gb

> Une caractéristique importante des cellules souches réside dans leur capacité à s'autorenouveler tout en générant une progéniture amenée à se différencier. En filmant les cellules souches *in vivo*, nous avons récemment mis en évidence un nouveau mécanisme qui pourrait leur permettre de regagner rapidement leur taille après chaque division.

Les mécanismes sous-jacents à l'autorenouvellement des cellules souches font l'objet d'intenses recherches puisque leur compréhension pourrait à terme permettre de progresser dans les domaines de la médecine régénérative et de la cancérologie. Afin de comprendre comment les cellules souches maintiennent leurs caractéristiques à l'identique au cours de leurs divisions répétées, nous avons réalisé un criblage génétique et identifié un nouveau processus régulant la croissance des cellules souches germinales et neurales

de la drosophile [1]. Cet insecte modèle est étudié de longue date du fait de la simplicité de sa génétique qui a permis de mettre en lumière de nombreux phénomènes biologiques conservés au cours de l'évolution. Les cellules souches de la drosophile sont également bien caractérisées et facilement accessibles à l'expérimentation, en particulier les cellules souches germinales qui produisent les gamètes tout au long de la vie de l'adulte et les cellules souches neurales qui produisent les neurones et cellules gliales du système nerveux central [2].

Distribution asymétrique de Wicked, une protéine contrôlant la biogenèse des ribosomes

lors des divisions des cellules souches
Nous avons identifié un nouveau gène, baptisé *wicked*, requis pour l'autorenouvellement, la croissance et la prolifération de ces cellules souches [1]. En

l'absence de ce gène, les cellules souches germinales se différencient de façon prématurée et les cellules souches neurales présentent un volume et un taux de prolifération réduits. L'étude, dans le noyau en interphase, de la localisation de la protéine codée par le gène *wicked* (protéine

Wicked) révèle une accumulation dans le nucléole, une région particulière du noyau dont la fonction principale est la biogenèse des ribosomes (les ribonucléoprotéines permettant la traduction des ARN messagers en protéines) [3]. De façon cohérente avec la localisation de la protéine Wicked, la caractérisation biochimique de cette protéine montre qu'elle joue un rôle clef pour la production des ribosomes. Plus précisément, Wicked est un composant fonctionnel d'un complexe nommé U3snoRNP (U3 *small nucleolar ribonucleoprotein*) qui permet la maturation de l'ARN préribosomal. Wicked participe ainsi à un processus biologique essentiel permettant *in fine* la synthèse protéique.

La protéine Wicked présente une fonction très générale, ce qui peut expliquer sa conservation de la levure à l'homme. Il est en revanche surprenant de constater qu'elle semble jouer un rôle particulier dans les cellules souches. Afin de résoudre cet apparent paradoxe, nous avons cherché à visualiser le comportement de la protéine Wicked *in vivo*. Pour cela, nous avons mis au point une technique permettant d'observer les cellules souches germinales vivantes en cours de division au sein de leur microenvironnement (ou niche) qui est connu pour jouer un rôle essentiel pour leur autorenouvellement [4]. De façon surprenante, nous avons pu observer que la protéine Wicked marquée

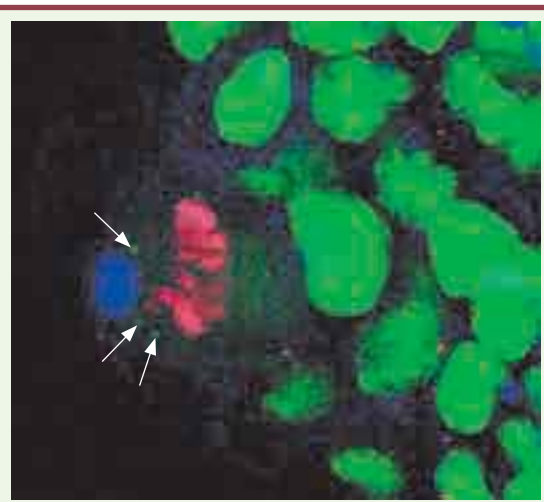


Figure 1. Cellule souche de la lignée germinale en division. L'ADN est en rouge, on distingue les particules de *wicked* en vert, elles ségrègent de manière préférentielle dans la cellule souche (vers la gauche).

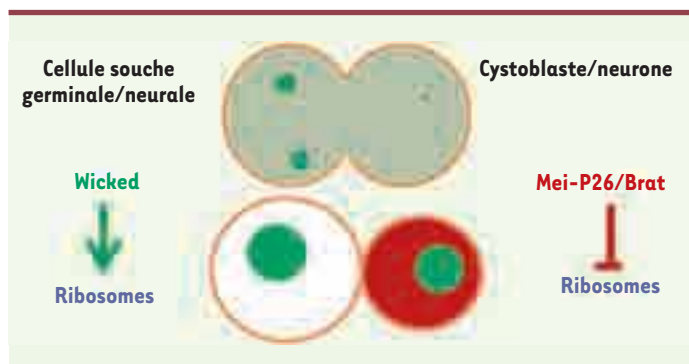


Figure 2. Modèle de la régulation de la croissance cellulaire au cours des divisions asymétriques des cellules souches germinales et neurales. Lors de la division des cellules souches, les granules de Wicked (en vert) se distribuent majoritairement dans la cellule fille destinée à rester cellule souche (en haut à gauche), alors que les protéines TRIM-NHL Mei-P26 ou brat (en rouge) s'expriment dans la cellule fille destinée à se différencier en cystoblaste dans l'ovaire ou en progéniteur neural dans le cerveau, mais sont absentes des cellules souches (en bas à gauche). La cellule souche fille (en bas à gauche) se caractérise par une taille plus importante que la cellule fille qui s'engage dans la différenciation (en bas à droite), conséquence d'une biogenèse accrue des ribosomes (et donc des protéines).

avec une « étiquette fluorescente » (*green fluorescent protein*) ainsi que la protéine Wicked endogène sont héritées de façon différentielle au cours de la mitose des cellules souches germinales et des cellules souches neurales : lors de l'entrée en division, Wicked est distribuée de façon uniforme et diffuse dans le cytoplasme et une fraction de la protéine forme des particules cytoplasmiques héritées préférentiellement par la cellule souche. Au cours de leurs divisions, les cellules souches germinales et neurales héritent donc d'une quantité plus importante de protéines Wicked que leur progéniture destinée à se différencier.

L'accumulation préférentielle de la machinerie de biogenèse des ribosomes liée à la ségrégation asymétrique des particules de la protéine Wicked est un mécanisme possible permettant la croissance cellulaire asymétrique. Il est en effet connu que la croissance cellulaire (au sens d'accumulation de masse) est proportionnelle à la quantité de ribosomes présente dans une cellule. Les cellules souches germinales et neurales ont un taux de prolifération élevé qui doit être compensé par un taux de croissance important. Si leur croissance est compromise, comme c'est le cas en l'absence de Wicked, leur prolifération est alors limitée et les cellules souches germinales se différencient.

Le contrôle de la biogenèse des ribosomes est essentiel à l'équilibre entre auto-renouvellement et différenciation

Inversement, et de façon complémentaire, il a été montré que la croissance doit être restreinte dans les cellules amenées à se différencier. Ceci a été mis en lumière par

l'analyse récente de la fonction de deux protéines de la famille TRIM-NHL (*tripartite motif and Ncl-1, HT2A and Lin-41 domain*), Mei-P26 et Brain tumor (Brat), respectivement dans le lignage des cellules souches germinales et neurales chez la drosophile [5-8]. Dans la lignée germinale, les niveaux d'expression de Mei-P26 sont faibles dans les cellules souches et élevés dans les cellules filles en cours de différenciation. En l'absence de Mei-P26, ces cellules filles présentent un gros nucléole, leur taille est augmentée et elles prolifèrent alors de façon non contrôlée aboutissant à la formation de tumeurs [5]. De façon similaire, au cours de la division des cellules souches neurales, la protéine Brat est héritée par la cellule fille amenée à se différencier [6-8]. En l'absence de Brat, la différenciation neuronale est perturbée, le nucléole des cellules est élargi, elles prolifèrent de façon exagérée, et des tumeurs peuvent être observées. Le modèle en vigueur propose que Mei-P26 et Brat permettent la différenciation cellulaire en inhibant la biogenèse des ribosomes.

Un modèle bipartite peut-être généralisable

Dans ce contexte, nos données révèlent un processus bipartite contrôlant la différenciation à l'issue de la division des cellules souches : la production des ribosomes doit être limitée dans la cellule fille qui se différencie et elle doit être au contraire augmentée dans la cellule souche qui s'autorenouvelle. De façon particulièrement intéressante, l'analyse de la fonction de TRIM32, un

orthologue de Mei-P26 et Brat chez la souris, montre la conservation du rôle de cette famille de protéines dans le contrôle de l'équilibre entre différenciation et auto-renouvellement [9]. L'implication de l'orthologue de Wicked chez les vertébrés, WDR50 [10], dans cet équilibre n'a pour l'heure pas été étudiée mais paraît envisageable. ♦

Asymmetric growth in drosophila stem cells is related to ribosomal biogenesis

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

- Fichelson P, Moch C, Ivanovitch K, et al., Live-imaging of single stem cells within their niche reveals that a U3snoRNP component segregates asymmetrically and is required for self-renewal in *Drosophila*. *Nat Cell Biol* 2009 ; 11 : 685-93.
- Kohlmaier A, Edgar BA. Proliferative control in *Drosophila* stem cells. *Curr Opin Cell Biol* 2008 ; 20 : 699-706.
- Boisvert FM, van Koningsbruggen S, Navasques J, Lamond AI. The multifunctional nucleolus. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 ; 8 : 574-85.
- Morrison SJ, Spradling AC. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell* 2008 ; 132 : 598-611.
- Neumuller RA, Betschinger J, Fischer A, et al., Mei-P26 regulates microRNAs and cell growth in the *Drosophila* ovarian stem cell lineage. *Nature* 2008 ; 454 : 241-5.
- Bello B, Reichert H, Hirth F. The brain tumor gene negatively regulates neural progenitor cell proliferation in the larval central brain of *Drosophila*. *Development* 2006 ; 133 : 2639-48.
- Betschinger J, Mechtler K, Knoblich JA. Asymmetric segregation of the tumor suppressor brat regulates self-renewal in *Drosophila* neural stem cells. *Cell* 2006 ; 124 : 1241-53.
- Lee CY, Wilkinson BD, Siegrist SE, et al. Brat is a Miranda cargo protein that promotes neuronal differentiation and inhibits neuroblast self-renewal. *Dev Cell* 2006 ; 10 : 441-9.
- Schwamborn JC, Berezikov E, Knoblich JA. The TRIM-NHL protein TRIM32 activates microRNAs and prevents self-renewal in mouse neural progenitors. *Cell* 2009 ; 136 : 913-25.
- Scherl A, Coute Y, Deon C, et al. Functional proteomic analysis of human nucleolus. *Mol Biol Cell* 2002 ; 13 : 4100-9.