



HAL
open science

Polarité cellulaire : sens et signification

Michel Bornens

► **To cite this version:**

Michel Bornens. Polarité cellulaire : sens et signification : De la signification évolutive de l'innovation du cil primaire/centrosome chez les métazoaires. Médecine/Sciences, 2019, 35 (5), pp.452-461. 10.1051/medsci/2019092 . hal-02969891

HAL Id: hal-02969891

<https://hal.science/hal-02969891>

Submitted on 17 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

► La polarité propre des cellules des métazoaires est héritée des unicellulaires ancestraux. On supposera que la polarité des unicellulaires eucaryotes est nécessaire pour leur locomotion et leur sensorialité et que l'intégration de ces deux activités correspond à une fonction cellulaire évolutivement contrainte. Tout en conservant le flagelle ancestral, les métazoaires ont coopté à partir de ce dernier un nouvel organe, le cil primaire/centrosome, qui assure les mêmes fonctions, mais dans des cellules différentes ou dans la même cellule, mais à des moments différents. On proposera que le remodelage nécessaire à l'obtention d'une nouvelle unité de sélection chez les multicellulaires ait été déclenché par des conflits entre les polarités des cellules individuelles pour l'obtention d'une polarité au niveau de l'organisme. On conclura provisoirement qu'au-delà de conséquences critiques pour le développement de l'embryon, la conservation d'une polarité cellulaire propre chez les métazoaires a des implications de grande portée pour l'évolution de l'individualité. ◀

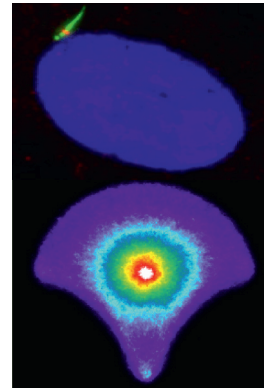
La polarité propre des cellules, caractérisée par une activité unidirectionnelle soutenue par une organisation cellulaire asymétrique et maintenue par une signalisation appropriée, est une propriété essentielle de la lignée animale. Une compréhension plus complète de la signification de la brisure de symétrie permanente des cellules animales est-elle possible dans une perspective évolutive ? Face à la richesse des phénomènes et aux difficultés jumelles du changement d'échelle et de la complexité [1], obtenir une description unifiée pourrait éclairer des domaines disjoints.

Vignette (Photos © James Sillibourne, Manuel Théry et Michel Bornens).
Ce texte est une version courte d'un texte paru en langue anglaise (*Open Biol* 2018, 8 : 180052. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.180052>) [41]. On pourra s'y référer pour trouver les références qui font défaut. Il contient également des passages en italiques. Un lecteur pressé pourra se contenter de les lire en première intention.

Polarité cellulaire : sens et signification

De la signification évolutive de l'innovation du cil primaire/centrosome chez les métazoaires

Michel Bornens



Institut Curie, Université de recherche Paris-Sciences-et-Lettres, CNRS - UMR 144, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France. mbornens@curie.fr

On montrera que la polarité propre des cellules joue un rôle pivot non seulement à tous les niveaux de l'organisation animale, mais aussi dans l'évolution de l'individualité.

Pourquoi les eucaryotes unicellulaires sont-ils polarisés ?

Les lignages eucaryotes sont presque exclusivement constitués d'organismes unicellulaires [2]. La polarité propre des cellules animales est très largement héritée, renvoyant son origine aux ancêtres unicellulaires [3]. La capacité de se déplacer est critique pour les unicellulaires qui subissent des changements permanents de leur habitat.

Le flagelle, la nage, la prise de nourriture et la division cellulaire

Le plus ancien ancêtre commun à tous les eucaryotes avait un cytosquelette formé de microtubules (MT) très complexe. C'était probablement un phagotrophe¹ biflagellé avec un sillon nourricier ventral, un corps basal postérieur assemblant un flagelle dont le battement dans le sillon ventral facilitait la capture des proies [4], et un corps basal antérieur assemblant un flagelle pour une locomotion par glissement. Le corps basal est un caractère dérivé propre des eucaryotes. Il se reproduit habituellement grâce à un mécanisme conservatif de duplication. La différence générationnelle entre l'ancien et le nouveau corps basal a d'importantes implications pour la reproduction de la morphologie cellulaire. S'il y a plus de deux flagelles, leur transforma-

¹ La phagotrophie est un mode d'alimentation qui consiste à se nourrir à partir de matière organique figurée, par opposition à l'osmotrophie qui concerne la matière organique dissoute.

tion peut se produire sur plusieurs cycles de division avant d'arriver à la maturation définitive du corps basal [5], ce qui définit une flèche du temps². L'appareil flagellaire polarisé est souvent associé au noyau par une connexion structurée [6]. D'autres, tels le trypanosome (un parasite), ont un corps basal qui n'est pas connecté au noyau, mais au kinétoplaste³ [7]. Chez les ciliés, une stratégie complètement différente est utilisée. Le flagelle eucaryote est un compartiment intracellulaire authentique, séparé du reste du cytoplasme par une barrière de diffusion complexe. Sa structure générale est remarquablement conservée.

Présent dans tous les super-groupes eucaryotes, le cil/flagelle manifeste un succès évolutif qui ne peut être surestimé. On ne sait rien de la manière dont il est apparu.

Chez des algues biflagellées, comme *Chlamydomonas*, les flagelles sont résorbés durant la division cellulaire, et l'asymétrie entre le vieux et le jeune corps basal a un rôle critique dans la préservation de la chiralité générale de la cellule [8]. Chez beaucoup d'unicellulaires eucaryotes, le même compromis est observé : les cellules se déplacent ou se divisent. Ce comportement est apparemment conservé chez les animaux.

Chez tous les unicellulaires, le succès de la division dépend de la connexion entre les pôles du fuseau mitotique et les corps basaux. Cette connexion peut être indirecte, comme dans la pleuromitose⁴. Ainsi, les deux pôles mitotiques possèdent toujours une asymétrie générationnelle, qui n'est pas limitée aux seuls corps basaux, mais peut concerner aussi la membrane plasmique ou des membranes intracellulaires [9].

Quel que soit le scénario topologique de la division cellulaire, en même temps que l'ADN est transmis symétriquement, les déterminants asymétriques préassemblés de polarité propre sont transmis, condition pour que les deux cellules post-mitotiques rétablissent rapidement une activité unidirectionnelle tout en maintenant entre elles une continuité générationnelle.

La migration cellulaire

Bien que la grande majorité des unicellulaires eucaryotes soient flagellés [2], il existe des unicellulaires ancestraux qui n'utilisent pas de flagelle pour se déplacer [10]. Le contenu génique de l'ancêtre unicellulaire des métazoaires contient donc un répertoire très riche de gènes présents chez les animaux actuels [11,12] (Figure 1). Le dernier ancêtre commun des eucaryotes était probablement capable d'alterner entre nage et migration, en fonction de son cycle végétatif ou de

l'environnement. La transition entre les deux modes de locomotion peut être rapide [12].

La migration cellulaire repose généralement sur un réseau d'actine qui possède une plasticité considérable dans son organisation et sa composition. Il peut produire une brisure de symétrie spontanée, maintenue par des boucles de rétroaction positives. Une évolution du réseau de l'actine, impliquant ses interactions avec les contacts de cellule à cellule et avec la matrice extracellulaire, et du cytosquelette tout entier a accompagné le passage des unicellulaires aux multicellulaires.

Sensorimotricité cellulaire : un module fonctionnel évolutivement contraint

Bien que longtemps négligée, la capacité des cils/flagelles des unicellulaires d'être des outils sensoriels est soutenue par de nombreuses données [13]. Sentir l'environnement et s'y déplacer sont deux activités qui doivent être intégrées au niveau de la cellule. Une locomotion aveugle, sans rétroaction sur l'activité motrice en fonction des stimulus de l'environnement, serait probablement inefficace. Tout gain évolutif dans la capacité de se déplacer serait probablement défavorable s'il n'était accompagné par un gain dans la capacité de sentir. Les unicellulaires migrant sur une surface assurent ainsi leur sensorimotricité grâce à l'organisation du réseau de microfilaments d'actine. Cela implique un réseau de signalisation hautement connecté entre les récepteurs de surface et la plupart des compartiments intracellulaires, permettant à la cellule amiboïde de résoudre des problèmes complexes. Un neutrophile poursuivant une bactérie⁵ adapte de toute évidence sa migration aux mouvements de sa proie. La manière dont le réseau d'actine agit sur les déterminants de polarité interne, tels que le système centrosome-microtubules, n'est pas encore comprise de manière complète, mais les interfaçages entre les deux réseaux sont très nombreux [14].

On peut soutenir l'affirmation provocatrice selon laquelle « a motile cell is an 'intelligent' cell » ([15], p. 54), si l'on ajoute que l'intégration de la motricité et de la sensorialité est fondamentalement semblable à une action réflexe, qui se produit sans que le sujet ait à penser, et que l'action réflexe est considérée depuis longtemps comme la première étape dans l'apparition d'un mental identifiable [16]. Au niveau de la cellule, la question est d'identifier l'équivalent des éléments logiques d'une boucle réflexe.

² La *flèche du temps* est l'expression introduite en 1928 par Arthur Eddington pour décrire le phénomène selon lequel le temps semble s'écouler toujours dans la même direction.

³ Un gros renflement de l'unique mitochondrie, qui contient de nombreuses copies du génome mitochondrial.

⁴ Une pleuromitose chez certains protozoaires est un type de mitose caractérisée par la persistance de l'enveloppe nucléaire, dans laquelle s'insèrent les chromosomes vers les pôles tout en étant connectés à une structure extérieure au noyau qui remplace le fuseau. La métaphase y est absente.

⁵ https://www.youtube.com/watch?v=l_xh-bkiv_c

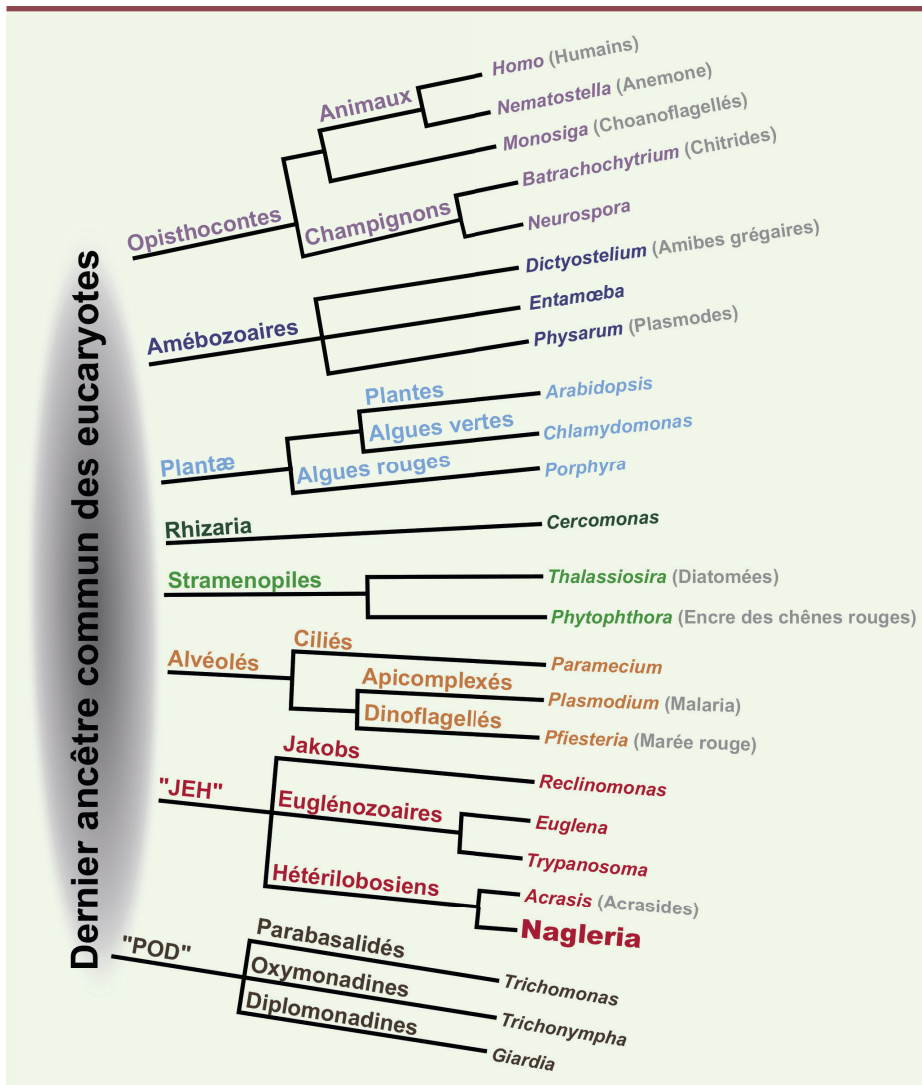


Figure 1. Une vision de l'arbre des eucaryotes issue du séquençage du génome de l'amiboflagellé *Nagleria gruberi*. L'analyse de ce génome a révélé que, parmi les gènes conservés dans chacun des lignages eucaryotes, plus de 4 000 étaient présents chez l'ancêtre commun à tous les eucaryotes, témoignant que ce dernier était probablement aussi complexe que les eucaryotes unicellulaires actuels. Il était capable par exemple à la fois de nage et de mouvement amiboïde (adapté de [12] et transcrit en français par Lara-Katharina Kruger, UMR 144, Institut Curie).

permet aux forces produites par les dynéines⁷ inter-doublets d'agir sur le milieu environnant. La gamme des propriétés des microtubules a été sensiblement étendue récemment, et suggère la possibilité d'un assemblage mécano-sensible [18].

Un large spectre de propriétés physiques modulables pourrait avoir été exploité durant l'évolution cellulaire au moment de la transition entre la pellicule pariétale de microtubules

stables associés à la membrane plasmique des unicellulaires, et l'organisation hautement versatile du réseau de microtubules, organisé directement ou non par le centrosome, dans les cellules différenciées des métazoaires.

L'inépuisable plasticité des polymères polarisés dont l'assemblage consomme de l'énergie

Sans surprise, les polymères dissipant de l'énergie à partir du GTP ou de l'ATP pour leur assemblage dynamique, ainsi que les moteurs moléculaires se déplaçant grâce à l'ATP sur ces polymères, ont été des innovations critiques pour définir la polarité d'unicellulaires eucaryotes au moins 10 fois plus gros que les procaryotes. Le réseau cytoplasmique des microtubules des cellules animales organise l'espace cellulaire. Chez la plupart des unicellulaires, la longueur de persistance des microtubules est exploitée dans des réseaux corticaux qui donnent aux cellules leur forme. Leur liaison à la membrane plasmique leur confère une stabilité qui les rend résistants à l'isolement du cortex [17]. C'est le cas aussi des 9 doublets périphériques des axonèmes⁶. L'association des doublets périphériques à la membrane plasmique

La polarité propre des cellules et la transition vers la multicellularité

La transition vers la multicellularité est l'un des problèmes les plus déroutants de l'évolution biologique. Une question essentielle est de savoir comment une

⁶ L'axonème est la partie axiale et motrice d'un cil ou d'un flagelle d'une cellule eucaryote, constituée de 9 doublets microtubulaires périphériques et d'une paire centrale de microtubules classiques, et de toute une série de protéines annexes qui connectent de manière dynamique les structures microtubulaires entre elles.

⁷ Parmi les protéines annexes, les dynéines sont de gros moteurs moléculaires multimeriques essentiels au mouvement du cil ou du flagelle : ils forment deux rangées de bras externes et internes grâce auxquels un doublet périphérique peut glisser par rapport au doublet précédent et faire glisser dans la même direction le doublet suivant par rapport à lui. Ces glissements créent une déformation de l'axonème qui, transmise à la membrane plasmique, permet au cil ou au flagelle de s'appuyer sur le milieu environnant et de faire avancer la cellule.

nouvelle unité de sélection, démontrant des variations d'adaptation héréditaires, peut être obtenue. Les conflits dans le groupe fondateur de cellules doivent être résolus pour atteindre une unité de sélection à un niveau plus élevé, avec une coopération augmentée entre les membres du groupe et une variation d'adaptation héréditable au niveau du groupe [19].

La transition vers une nouvelle unité de sélection est le résultat de différents mécanismes favorisant l'alignement de l'adaptation des cellules. La possibilité que ce remodelage dépende de mécanismes à l'échelle de la cellule entière a rarement été envisagée dans la théorie évolutive.

La polarité propre des cellules n'est pas conservée chez tous les multicellulaires

Si on limite la comparaison aux trois principaux types d'organismes multicellulaires, on constate qu'ils correspondent à des états multicellulaires très différents. Ils sont apparus également à des périodes évolutives différentes [10]. Les plantes à graines ont perdu le flagelle ancestral ainsi que tout gène de dynéine. Les cellules n'ont plus de polarité propre [20]. La cytokinèse ne se fait pas par fission et elle est incomplète, les cellules maintenant entre elles des plasmodesmes⁸. Les algues vertes unicellulaires, comme *Chlamydomonas*, nagent en tirant leur corps cellulaire grâce à deux flagelles symétriquement disposés qui traversent la paroi. La nage des unicellulaires est en effet compatible avec la présence d'une paroi dans la lignée verte, contrairement aux champignons et aux animaux. Des algues unicellulaires très semblables, comme *Volvox*, peuvent former des colonies parfaitement sphériques via des ponts intercellulaires dus à l'interruption de la cytokinèse. Elles présentent une claire division du travail entre les cellules somatiques périphériques flagellées et les cellules germinales internes immobiles. Chaque cellule de la colonie montre un décalage de l'orientation de la structure de connexion entre le noyau et l'appareil flagellaire par rapport à son axe de symétrie, si bien que chaque cellule peut nager en concertation avec les autres, permettant ainsi à la colonie de nager comme un tout [21]. La colonie a une symétrie de rotation, qui implique aussi une polarité dans le plan des cellules. La polarité de la colonie est donc obtenue en contraignant la polarité interne des cellules individuelles.

Les champignons sont le produit d'une évolution très complexe, et comprennent des eucaryotes avec des cycles végétatifs très différents, depuis des espèces multicellulaires avec des hyphes, jusqu'à des organismes unicellulaires, comme la levure de boulanger *Saccharomyces cerevisiae*, ou la levure fissile *Schizosaccharomyces pombe*, qui résultent de transitions secondaires. Les champignons « inférieurs » comme les chytrides⁹ ont des gamètes flagellés, alors que les autres

champignons ont perdu le flagelle, mais contrairement aux plantes, ont conservé les gènes codant les dynéines. La perte du corps basal chez les champignons s'est produite plusieurs fois et un corpuscule fusorial (SPB pour *spindle pole body*), associé au noyau, a évolué à la place. Le SPB se comporte comme le centrosome des cellules animales : il est associé physiquement au noyau, il assure la nucléation et l'ancrage des microtubules en interphase et en mitose, se duplique en phase S selon un mécanisme conservatif. Les SPB dupliqués sont strictement nécessaires pour l'assemblage du fuseau mitotique. Le remplacement du corps basal par le SPB s'accompagne toujours de l'acquisition d'une paroi faite de chitine. Contrairement aux levures, modèles plus simples d'étude de la polarité propre des cellules, les champignons multicellulaires montrent une individualisation cellulaire incomplète, depuis des hyphes avec des centaines ou des milliers de noyaux jusqu'à des hyphes avec des *septa* (ou segments) régulièrement espacés à larges pores, souvent avec un contrôle du passage du cytoplasme et des organites, noyaux compris, d'un segment à l'autre. Il n'y a pas de locomotion cellulaire, mais une motilité intracellulaire incluant la migration des noyaux sur de grandes distances le long des microtubules, grâce à la dynéine et à l'association d'un SPB à chaque noyau [22].

Les métazoaires ne représentent qu'une petite fraction dans l'arbre des eucaryotes [2], et pourtant la diversité des formes animales est considérable. Contrastant avec les plantes et les champignons chez lesquels la forme cellulaire est maintenue par une paroi rigide, la forme des cellules animales reflète l'organisation spatiale de forces internes principalement exercées par le réseau d'actine en réponse aux signaux externes de la matrice extracellulaire ou des cellules voisines. La phylogénie animale, aujourd'hui fondée sur l'analyse des génomes, est largement déconnectée de l'évolution morphologique [23]. Les métazoaires sont cependant les seuls à faire des tissus multicellulaires cohésifs à travers une succession de divisions cellulaires complètes. Leurs tissus sont en permanence soumis à des forces variées, et le développement des embryons utilise le plus souvent la migration des cellules sur de grandes distances. Toutes ces activités requièrent une polarité propre des cellules. Tout en conservant le flagelle ancestral, et à partir de lui, un nouvel et double organite a été coopté, le cil primaire/centrosome (*primary cilium/centrosome organ* ou PC/Corg), capable, en fonction de l'état cellulaire dans un environnement donné, d'alterner entre un cil primaire associé à la membrane plasmique et un centrosome associé au noyau (Figures 2 et 3). Comme chez tous les champignons et les animaux, la division

⁸ Le plasmodesme est un canalicule entre cellules issues d'une mitose chez les plantes, constituant les voies de passage de l'eau, des solutés, des phytohormones et des virus phytopathogènes. Il s'ouvre ou se ferme grâce à une action de l'actine, de la myosine, et de la tubuline.

⁹ Les Chytridiomycètes ou chytrides constituent un vaste groupe de champignons saprophytes ou parasites, majoritairement composés de champignons aquatiques. Certains sont des parasites mortels pour les amphibiens.

cellulaire se termine par une fission produite par la contraction de l'actine. Des mécanismes propres aux cellules sont nécessaires pour contrôler les contacts intercellulaires, l'interaction adhésive avec la matrice, l'orientation des axes de division, et le repositionnement des cellules filles. Dans l'embryon syncytial précoce de la mouche, la polarité corticale et les compartiments internes sont établis avant la cellularisation [24]. Les centrosomes pourraient y jouer un rôle majeur dans l'organisation du cytoplasme.

La possibilité que le PC/Corg soit une innovation critique pour préserver la polarité propre des cellules dans la transition vers les métazoaires mérite donc d'être explorée.

La conservation d'une polarité cellulaire propre est-elle à l'origine des métazoaires ?

Plusieurs scénarios ont été proposés pour la transition vers les métazoaires. À côté de l'ancienne hypothèse de la *Gastræa*¹⁰, l'hypothèse dite de la *synzoospore*¹¹, due à Zakhvatkin [25] a été récemment remise en lumière [10]. Quand le PC/Corg est-il apparu pour la première fois ? La présence de cils primaires immobiles avec une structure (9+0) (les cils immobiles ont des axonèmes dépourvus de la paire centrale de microtubules) et utilisant des canaux calciques a été établie dans l'osculum des éponges, une structure en forme de cheminée à travers laquelle l'eau sort de l'éponge [26]. L'osculum fonctionnerait comme un système sensoriel détectant les changements de flux et contrôlant la réponse de l'éponge toute entière. Ainsi, les porifères (qui rassemblent des organismes pluricellulaires peu complexes chez lesquels il n'y a pas de véritables tissus ni d'organes, tels que les éponges) et qui n'ont ni muscles ni nerfs conventionnels, ont cependant une sensorialité et répondent aux changements dans le fluide environnant. Un tel réseau organisé de cils primaires pourrait représenter une première étape dans l'évolution de systèmes sensoriels de coordination, suggérant qu'une pression de sélection sur la sensorialité était à l'origine de la capacité des cellules individuelles des organismes multicellulaires de déclencher des réponses coordonnées à l'environnement.

Un scénario raisonnable de la transition des unicellulaires vers les animaux pourrait être qu'une pression de sélection pour maintenir une polarité propre des cellules, nécessaire pour que les cellules individuelles sentent l'environnement et déclenchent des réponses coordonnées, ou pour être placées de manière concertée dans les tissus, ait favorisé la cooptation, à partir du corps basal/flagelle des unicellulaires ancestraux, d'un nouvel organe cellulaire. Ce dernier serait capable d'adopter deux versions inter-convertibles en fonction de l'environnement ou de l'état prolifératif des cellules

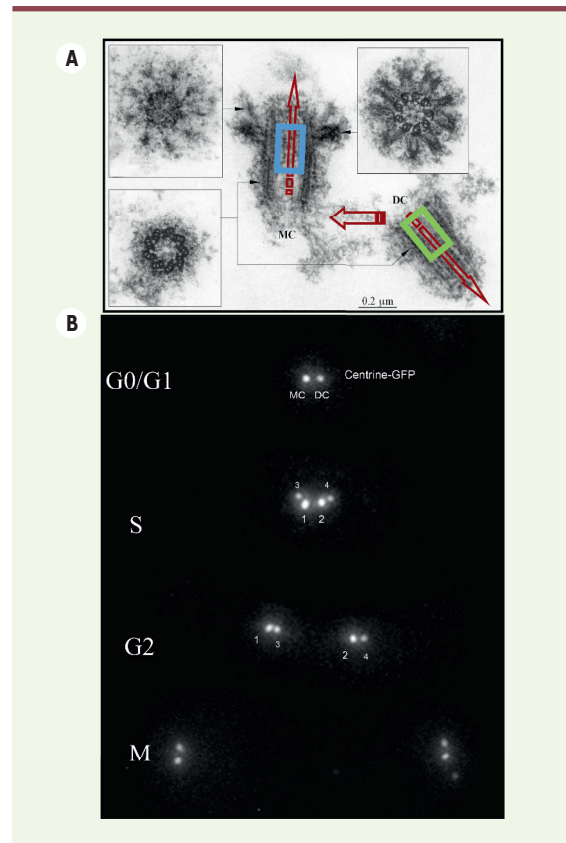


Figure 2. L'asymétrie constitutive du centrosome. **A.** Ultrastructure d'un centrosome isolé de la lignée lymphoblastique humaine KE37, montrant une polarité constitutive (flèches rouges), qui est également liée à la différence de génération entre les deux centrioles : le centriole-père (MC) possède des bras distaux et sub-distaux contrairement au centriole-fils (DC), qui est également 20 % plus court. La concentration de centrine dans la lumière distale du centriole parental (indiquée par un rectangle de couleur) est supérieure à celle observée dans le centriole-fils (voir B). Chacun des deux centrioles montre aussi une polarité proximo-distale marquée. **B.** La reproduction du centrosome repose sur la duplication conservative des deux centrioles selon un décalage temporel spécifique, révélé par l'expression *in vivo* de la centrine-GFP qui se concentre dans la lumière distale des centrioles (voir A).

individuelles amiboïdes : le cil primaire non vibratile associé à la membrane plasmique, et le centrosome, organe associé au noyau, constitué autour de corps basaux/centrioles. Cette transition aurait été progressive dans le lignage multicellulaire animal : chez beaucoup d'animaux dits inférieurs, tels les cnidaires, la plupart des cellules ont un cil/flagelle vibratile qui leur permet de nager.

¹⁰ La théorie de la *Gastræa* est due, au départ, à Haeckel qui postulait l'existence d'un lointain ancêtre colonial commun à tous les animaux, équivalent à la gastrula observée dans l'embryogénèse de la plupart des animaux. Cette théorie a eu longtemps d'importantes conséquences, en particulier une réorganisation profonde de la systématique animale, la définition des grands phylums étant alors fondée sur des critères principalement embryologiques.

¹¹ L'origine de la multicellularité chez les métazoaires se serait produite selon cette théorie, lors d'une transition de la différenciation cellulaire d'un mode temporel à un mode spatial. Au lieu de changer de forme et de structure à travers le temps, les cellules auraient changé à différents endroits en même temps, créant ainsi des cellules différenciées.

Le nouveau PC/Corg, qui maintient l'une ou l'autre des extrémités de la connexion ancestrale noyau-corps basaux, aurait été sélectionné sur la même fonction intégrée de sensorimotricité que le flagelle ancestral, et serait distribué sous une version ou sur l'autre, dans des cellules différentes, ou dans la même cellule à des moments différents. Il participerait aussi de manière primordiale à la transmission de la polarité propre des cellules-mères aux cellules-filles durant la division. Dans tous les cas, ces cellules doivent être des mécano-senseurs très performants, capables de donner forme à des tissus mous, eux-mêmes mécano-sensibles, dans des organismes doués de locomotion.

Le nouvel organe permet un changement d'organisation de la polarité propre des cellules en fonction du contexte cellulaire

Les fonctions du cil primaire et du centrosome ont fait l'objet de nombreuses revues, y compris dans des ouvrages collectifs ; voir par exemple le numéro thématique de *médecine/sciences* sur les cils primaires et ciliopathies (→).

Rappelons seulement que le cil primaire est un organe sensoriel unique, une « antenne », au rôle critique dans beaucoup de cellules post-mitotiques, recevant de nombreuses signalisations dont la combinatoire est loin d'être comprise, et que le centrosome est un organe unique, toujours à la recherche d'une définition générique. On ne peut en effet espérer arriver à une compréhension complète des fonctions du centrosome dans divers organismes sans une analyse comparative de l'économie cellulaire résultant de la stratégie de survie de chaque organisme.

Le consensus général a été longtemps que la première fonction des centrioles dans les cellules animales était de servir de modèle structural pour la pousse des cils ou des flagelles et que leur rôle dans les centrosomes aux pôles du fuseau mitotique, s'il existait, était secondaire [27]. Cependant, si le PC/Corg des métazoaires a évolué par filiation directe à partir du flagelle des ancêtres unicellulaires, on est conduit à penser différemment : c'est parce que les corps basaux des unicellulaires non seulement servent de modèle structural pour les axonèmes, mais également participent à tout le processus de division cellulaire depuis leur position pariétale, que ces deux fonctions pouvaient être associées à deux versions de l'organite ancestral dans le contexte multicellulaire (Figure 3). Une version, le cil primaire, maintient une position pariétale, lorsque les cellules sont quiescentes, au contact avec le milieu interstitiel, tandis que l'autre, le centrosome, maintient une position juxtanucléaire, dans les cellules qui prolifèrent, ou dans les cellules circulantes qui ont une signalisation et une communication polarisée avec les autres cellules, ou encore dans des cellules appartenant à un tissu entièrement cohésif. La transition uni-multicellulaires aurait imposé chez les animaux deux versions d'un organite fondé sur les corps basaux de manière à accommoder les nouvelles contraintes topologiques dans les organismes multicellulaires, permettant ainsi la croissance des tissus tout en préservant la sensorimotricité des cellules individuelles.

La polarité propre des cellules et l'évolution de l'individualité

Tout centrosome possède une différence de génération entre ses deux centrioles (Figure 2), qui se retrouve chez les deux centrosomes après ségrégation en phase G2-M, et qui est exploitée durant le développement pour distribuer les déterminants de destin cellulaire [28], ou pour maintenir les pools de cellules souches. Cette différence de génération entre les deux centrosomes au moment de la division a-t-elle le moindre rôle dans la transmission de la lignée germinale durant le développement de l'embryon ?

Transmission de la lignée germinale durant le développement

La manière dont les cellules germinales sont spécifiées est extrêmement variable selon les espèces. Une spécification précoce est un élément critique de la doctrine de « la continuité du plasme germinale » due à Weismann, qui est à la base de la théorie synthétique de l'évolution [19]. Une différenciation terminale précoce de la lignée germinale est loin d'être générale [19]. C'est un caractère limité à quelques taxons d'animaux supérieurs chez lesquels l'individualité est un caractère dérivé propre [19]. Chez les nématodes et chez les mouches, les cellules germinales se forment très tôt, durant le début du développement du zygote. Les mécanismes sont très différents, mais dépendent cependant l'un et l'autre de l'orientation du fuseau mitotique et de la différence de génération entre les deux pôles. Chez la plupart des animaux, les cellules germinales une fois spécifiées migrent dans les gonades en formation où se produisent la méiose et la gamétogenèse. Dans les ovocytes de la plupart des espèces animales, y compris l'espèce humaine, le corps de Balbiani¹² forme un important compartiment asymétrique, non délimité par une membrane. Chez le poisson-zèbre, la formation du corps de Balbiani et la polarisation de l'ovocyte sont apparemment couplées à l'appariement des chromosomes méiotiques homologues par le centrosome de l'ovocyte, durant l'étape conservée du bouquet¹³ [29]. Dans la plupart des espèces animales, le centrosome est éliminé durant la méiose de l'ovocyte. La polarité du zygote est rétablie à la fécondation. Le centrosome est

¹² C'est une structure dans laquelle sont concentrés des mitochondries, du réticulum, des membranes golgiennes et des ARN messagers qui seront utilisés par l'œuf après fécondation. On y trouve aussi le centrosome qui semble organiser l'ensemble.

¹³ Au début de la première division méiotique, au stade leptotène, les chromosomes dupliqués sont fins et longs et leurs télomères (extrémités des chromosomes) s'attachent à l'enveloppe nucléaire par la plaque d'attache, formant ainsi un « bouquet », en face du centrosome qui est de l'autre côté de l'enveloppe nucléaire. Cette étape semble nécessaire à l'association des chromatides sœurs entre elles.

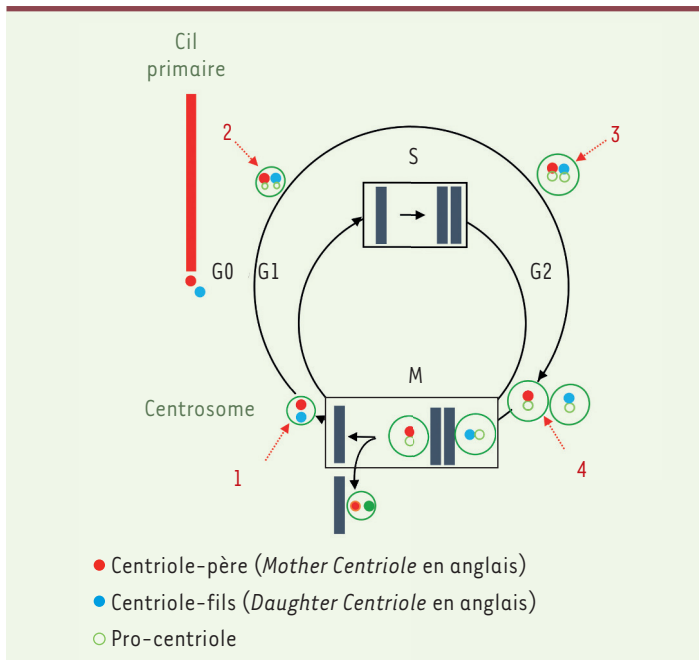


Figure 3. Le cil primaire/centrosome est un organe sensoriel marqueur de l'état prolifératif des cellules dans la plupart des lignages de l'organisme. Le cycle de reproduction du centrosome est coordonné avec celui des chromosomes. Dans beaucoup de cellules en G0, dites quiescentes, un cil primaire pousse à partir du centriole parental du centrosome. Les flèches rouges indiquent quatre étapes critiques du cycle du centrosome : (1) le désengagement des deux centrioles en fin de mitose ; (2) le démarrage de la duplication des centrioles à l'interface G1/S ; (3) la maturation du centrosome en G2 ; (4) la ségrégation des deux centrosomes en pré-prophase.

l'objet, durant la spermatogénèse, d'une transformation des centrioles en corps basaux du flagelle, avant de se transformer de nouveau en centrioles du centrosome du zygote.

Bien que loin d'être décrite de manière complète dans la plupart des modèles, la préservation de la polarité propre des cellules durant la gamétogénèse mâle et femelle et la fécondation est apparemment critique.

Régénération et reproduction asexuée : comment sont-elles associées ?

La capacité de certains animaux de régénérer les parties manquantes est une propriété très variable d'une espèce à l'autre. Généralement, les animaux capables de reproduction asexuée sont également capables de régénérer facilement leurs tissus. Nombre d'espèces en forme de ver sont capables de régénération postérieure, mais pas antérieure [30]. Ce fait indique que la capacité de régénération respecte la polarité de l'organisme. Chez les animaux à la reproduction sexuée obligatoire, la capacité de régénération est généralement considérablement diminuée [30]. Existe-t-il une propriété cellulaire pouvant éclairer cette association de la reproduction asexuée avec la capacité de régénérer le corps de l'animal en respectant sa polarité ? Les planaires (des vers plats aquatiques de la famille des plathelminthes) dont certaines espèces

sont bien connues pour leur remarquable capacité à régénérer, grâce à des cellules souches pluripotentes, les néoblastes, à l'origine de tous les types cellulaires. Un seul néoblaste peut sauver un animal irradié de manière létale. Une souche asexuée de *Schmidtea mediterranea*, l'espèce la plus utilisée, est capable de se reproduire asexuellement indéfiniment. Le génome de *S. mediterranea* a pu être récemment assemblé [31]. De manière remarquable, ces planaires ont perdu nombre de gènes essentiels, tels que MAD (*mitotic arrest deficient*) 1 et 2, composants au cœur du contrôle de l'assemblage du fuseau mitotique (ou SAC pour *spindle assembly checkpoint*), ainsi que beaucoup d'autres composants du SAC. Or MAD1 et MAD2 sont très conservés, y compris chez les vers plats. Apparemment, ces planaires ont développé une autre réponse de type SAC en l'absence des composants canoniques. Cette absence du SAC classique est probablement reliée à une autre perte remarquable dans l'évolution des planaires, celle du PC/Corg [32] : la dynamique du SAC dépend de manière critique de la localisation des différents complexes, la perte des centrosomes aux pôles du fuseau des néoblastes ayant probablement un impact sur l'ensemble du réseau.

Ainsi, bien que ces planaires se déplacent en glissant sur les cils vibratiles des cellules épithéliales multiciliées et produisent des spermatozoïdes biflagellés, elles n'ont ni centrosome ni cil primaire dans les néoblastes, seules cellules capables de se diviser. Tous les gènes contrôlant l'assemblage de corps basal/centriole trouvés chez les unicellulaires ou les métazoaires sont présents. Quelques gènes codant des composants clés dans la formation du centrosome, tels que SPD2 (*spindle-defective protein 2*)/Cep192 (*centrosomal protein 192kDa*), sont absents. Le clivage spiral, qui caractérise ce clade, est perdu. Toutes ces propriétés sont spécifiques : le ver plat *Macrostomum lignano* a des centrosomes dans les néoblastes, se reproduit sexuellement, se développe selon un clivage spiral et son pouvoir de régénération est faible.

Peut-on interpréter ces données dans le cadre de l'évolution de la multicellularité ? Est-il possible que les organismes animaux utilisent, de manière plus cryptique, l'équivalent de la stratégie observée dans les colonies de Volvox, où la polarité de l'organisme multicellulaire impose des changements de l'axe de polarité des cellules individuelles en fonction de leur position dans la colonie ? En d'autres termes, est-il possible qu'une part du remodelage nécessaire à une organogénèse réussie, soit déclenchée par des conflits précoces entre les polarités propres des cellules, qui doivent être résolus pour préserver une polarité globale de l'organisme ?

La plupart des animaux utilisent la voie Wnt canonique pour contrôler leur axe antéro-postérieur. Ce rôle de Wnt est très ancien. Il est antérieur à l'évolution des animaux à symétrie bilatérale : il influence aussi l'axe primaire de polarité chez les cnidaires [33]. Active à l'arrière et inhibée à l'avant, la voie Wnt est conservée dans la définition de l'axe des protostomiens et des deutérostomiens¹⁴, y compris chez les planaires où l'axe de polarisation est indépendant des mouvements de tissus et des événements liés au développement qui se produisent pendant la gastrulation chez la plupart des autres espèces. Durant la régénération, les planaires rétablissent les identités axiales par une activité β -caténine élevée à la partie postérieure de la blessure et une activité β -caténine faible à la partie antérieure de la blessure. Par ailleurs, la β -caténine a été localisée au niveau du centrosome, où elle participerait à la progression mitotique [34]. Elle se lie à, et est phosphorylée par Nek2 (*NIMA (never in mitosis gene a)-related kinase 2*), qui contrôle la cohésion du centrosome. Les protéines d'interaction de la β -caténine participant à la voie Wnt ont été aussi localisées au niveau du centrosome. Finalement, une distribution asymétrique des composants de la voie Wnt- β -caténine oriente le plan de division et dirige la transmission asymétrique des centrosomes [35].

La polarité cellulaire dans le plan (PCP, *planar cell polarity*) est une propriété clé de beaucoup de tissus adultes, comprenant Frizzled (Fz), le récepteur membranaire de Wnt, qui définit et coordonne la polarité des cellules statiques et mobiles. La voie PCP est cruciale pour le contrôle de l'orientation des corps basaux et pour la coordination de la direction du battement ciliaire dans beaucoup d'épithéliums multiciliés chez les vertébrés. La voie Fz-PCP est probablement aussi une propriété ancestrale des métazoaires, apparue avec la multicellularité. Des arguments évolutifs suggèrent que la voie Fz-PCP est responsable de la nage et de la prise de nourriture orientées en relation avec l'orientation du corps dans beaucoup de types larvaires ciliés dans le lignage animal [36]. La voie Fz-PCP et la spécification de l'axe dépendant de Wnt/ β -caténine pourraient donc avoir été coordonnées chez les premiers métazoaires, grâce à la participation d'un ligand commun de Wnt. Certains composants essentiels de la voie PCP étaient apparemment absents des organismes unicellulaires ancestraux. Wnt est apparu avec la multicellularité animale tandis que des composants participant à la forme cellulaire ou à la migration étaient présents dans les organismes unicellulaires ancestraux [36].

Ainsi, les centrioles ou corps basaux pourraient être utilisés par les voies de signalisation responsables du développement de l'embryon comme des outils pour positionner les cellules. En leur absence, comme chez les planaires, la mise en place de l'axe par la voie Wnt coordonnée à la voie Fz-PCP ne serait pas perturbée, même après interruption physique par coupure. Cette situation préserverait le potentiel prolifératif

des cellules, permettant au corps de régénérer à partir d'une partie grâce aux cellules pluripotentes.

Chez les autres animaux, la spécification de l'axe par la voie Wnt serait modifiée tout au long, chaque fois que les cellules, avec leur polarité propre, répondraient à la signalisation et modifieraient leur position, l'orientation de leurs divisions, la durée de leur cycle de division ou l'expression génique. Cela conduirait à des organes cohérents, construits par des cellules positionnées de telle façon que toutes les polarités individuelles soient correctement orientées à l'échelle de l'organe pour son activité. Chaque tissu a ses propres cellules souches. Elles agissent comme cellules progénitrices, exploitant l'asymétrie du PC/Corg de manière spécifique, pour la croissance ou pour la migration. Cela représenterait une solution, élaborée au cours du développement de l'embryon, permettant aux polarités propres des cellules dans les organes et à la polarité de l'organisme tout entier, d'être compatibles. Le corollaire serait que l'organisme ne pourrait se régénérer à partir d'une partie, ni se reproduire asexuellement. Dans cette vision, la capacité différente des organismes à régénérer des tissus serait à chercher à l'échelle cellulaire, dans la capacité des cellules à exprimer une polarité propre plus ou moins forte, leur permettant de répondre à la spécification de l'axe du corps.

Intégration de la sensorimotricité et développement cérébral

La démonstration que la plupart des gènes MCPH (*microcephaly primary hereditary*) responsables de la microcéphalie primaire chez l'homme codent une protéine ayant quelque rôle dans le cil primaire ou le centrosome, suggère des contraintes spécifiques liées au PC/Corg au cours du développement du cerveau [37]. Le cerveau est l'organe dans lequel la polarité propre des cellules est exploitée dans ses ultimes possibilités. La neurogenèse est un processus très complexe dans lequel la balance spatiale et temporelle entre prolifération et différenciation est précisément régulée. L'orientation du fuseau mitotique joue un rôle clé dans cette régulation. Les cellules filles qui maintiennent l'identité des cellules souches dans le néocortex de la souris héritent préférentiellement du centriole parental sur lequel pousse le cil primaire. Le centriole parental est capable de retenir la membrane ciliaire, permettant ainsi une reformation précoce du cil qui se traduit par une signalisation précoce dans la cellule correspondante. De plus, la reformation du cil primaire dans les cellules filles en cours de différenciation se produit sur le côté

¹⁴ En règle générale, la gastrulation fait apparaître une nouvelle cavité, qui disparaîtra progressivement. Le blastopore est l'ouverture sur l'extérieur de cette cavité, à l'origine du tube digestif, formé par l'endoderme. Selon la destinée du blastopore, les triploblastiques peuvent être séparés en protostomiens où le blastopore produira la bouche (lophotrochozoaires : annélides et mollusques et ecdysozoaires : arthropodes et nématodes) et les deutérostomiens où le blastopore produira l'anus (échinodermes, hémichordés, tuniciers, céphalochordés, vertébrés).

baso-latéral au lieu du pôle apical. C'est apparemment le premier événement cellulaire identifiable avant la délamination des progéniteurs neuronaux de la ceinture des jonctions adhérentes apicales du neuro-épithélium [38]. Cela fournit un exemple direct du rôle du PC/Corg dans la réorientation de la polarité cellulaire durant la morphogénèse.

Le développement d'un organe d'intégration de l'information sensorimotrice comme le cerveau implique donc beaucoup de contraintes liées spécifiquement au PC/Corg, soit au centrosome et à son rôle durant la division, soit au cil primaire et à son rôle dans la signalisation, soit aux deux, ce qui pourrait expliquer sa susceptibilité particulière aux mutations dans les gènes gouvernant l'assemblage ou l'activité du PC/Corg.

Il a été proposé que le contrôle de la nage pourrait être à l'origine des circuits neuronaux [39]. Au stade larvaire *pluteus*¹⁵ de beaucoup d'animaux marins, des rangées de cils dont l'organisation est très conservée dans l'évolution, servent à déplacer la larve multicellulaire en même temps que leur battement attire les proies planctoniques [40]. Comme pour les organismes unicellulaires, un compromis entre prise de nourriture et nage existe, qui varie en fonction de l'environnement, et qui potentiellement implique le contrôle neuronal des cils.

Conclusion

Ce survol a commencé avec la proposition que l'intégration de la sensorialité et de la motricité était la principale fonction évolutivement contrainte imposant une organisation polarisée chez les ancêtres unicellulaires. Et que le corps basal/flagelle permettait de surcroît une prise de nourriture efficace pour la cellule en déplacement et jouait un rôle clé dans la transmission de cette fonction à chaque génération. Ce survol se termine sur le rôle du PC/Corg, coopté chez les métazoaires à partir du corps basal/flagelle ancestral, dans la morphogénèse de l'organe responsable de l'intégration sensorimotrice centralisée dans l'espèce humaine. C'est un exemple de la conservation évolutive d'un module fonctionnel contraint : il conduit à sélectionner des stratégies de survie semblables à plusieurs échelles, pour les uni- et les multicellulaires, qui reposent sur les mêmes mécanismes moléculaires et cellulaires. Ce survol a également discuté du rôle potentiel du PC/Corg cellulaire dans l'établissement de l'individualité biologique chez les métazoaires. Le même PC/Corg apparaît comme ayant un rôle critique dans le développement du cerveau, donc dans le développement potentiel d'une individualité comportementale. ♦

Au-delà des conséquences critiques pour le développement de l'embryon et pour l'histogénèse, la conservation d'une polarité propre des cellules à la transition vers la multicellularité dans le lignage animal, et sa transmission à travers les divisions cellulaires, grâce à l'innovation du cil primaire et du centrosome et à leur conversion réciproque en fonction de l'état de la cellule, et grâce au mode conservatif de

reproduction du corps basal-centriole, pourrait avoir eu des implications de grande portée pour l'évolution de l'individualité chez les métazoaires.

SUMMARY

Cell polarity and the innovation of the primary cilium/centrosome organ in Metazoa

Cell-autonomous polarity in Metazoans is inherited from ancestral unicellular organisms. We assume that permanent polarity in unicellular eukaryotes is required for cell motion and sensory reception and that the integration of these two activities corresponds to an evolutionary constrained cell function. While conserving the ancestral flagellum, Metazoans have co-opted a primary cilium/centrosome organ from it, ensuring similar functions, but in different cells, or in the same cell at different moments. We propose that the remodeling necessary to reach a new higher-level unit of selection in multicellular organisms, has been triggered by conflicts among individual cell polarities to reach an organismic polarity. We shall provisionally conclude that beyond critical consequences for embryo development, the conservation of cell-autonomous polarity in Metazoans has far reaching implications for the evolution of individuality. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Anderson PW. More is different. *Science* 1972 ; 177 : 393-6.
2. Adl SM, Simpson AG, Lane CE, et al. The revised classification of eukaryotes. *J Eukaryot Microbiol* 2012 ; 59 : 429-93.
3. Azimzadeh J, Bornens M. The centrosome in evolution. In : Nigg E (ed). *Centrosomes in development and disease*. New York : Wiley, 2004 : 93-121.
4. Yubuki N, Leander BS. Evolution of microtubule organizing centers across the tree of eukaryotes. *Plant J* 2013 ; 75 : 230-44.
5. Moestrup HT. Ultrastructure of the flagellar apparatus in *Pyramimonas octopus* (Prasinophyceae). II. Flagellar roots, connecting fibres, and numbering of individual flagella in green algae. *Protoplasma* 1989 ; 148 : 41-56.
6. Salisbury JL, Baron A, Surek B, Melkonian M. Striated flagellar roots: isolation and partial characterization of a calcium-modulated contractile organelle. *J Cell Biol* 1984 ; 99 : 962-70.
7. Ogbadoyi EO, Robinson DR, Gull K. A highorder trans-membrane structural linkage is responsible for mitochondrial genome positioning and segregation by flagellar basal bodies in trypanosomes. *Mol Biol Cell* 2003 ; 14 : 1769-79.
8. Holmes JA, Dutcher SK. Cellular asymmetry in *Chlamydomonas reinhardtii*. *J Cell Sci* 1989 ; 94 : 273-85.
9. Taniguchi K, Shao Y, Twonshend RF, et al. An apicosome initiates selforganizing morphogenesis of human pluripotent stem cells. *J Cell Biol* 2017 ; 216 : 3981-90.
10. Sebe-Pedro's A, Degnan BM, Ruiz-Trillo I. The origin of Metazoa: a unicellular perspective. *Nat Rev Genet* 2017 ; 18 : 498-512.
11. Fritz-Laylin LK, Prochnik SE, Ginger ML, et al. The genome of *Naegleria gruberi* illuminates early eukaryotic versatility. *Cell* 2010 ; 140 : 631-42.
12. Fritz-Laylin LK, Ginger ML, Walsh C, et al. The *Naegleria* genome: a free-living microbial eukaryote lends unique insights into core eukaryotic cell biology. *Res Microbiol* 2011 ; 162 : 607-18.

¹⁵ Stade de larve flottante, microscopique et ciliée, à symétrie bilatérale.

RÉFÉRENCES

13. Ginger ML, Portman N, McKean PG. Swimming with protists: perception, motility and flagellum assembly. *Nat Rev Microbiol* 2008 ; 6 : 838-50.
14. Farina F, Gaillard J, Guérin C, et al. The centrosome is an actin organizing centre. *Nat Cell Biol* 2016 ; 18 : 65-75.
15. Bray D. *Cell movements: from molecules to motility*, 2nd ed. Boca Raton, FL : CRC Press, 2001.
16. Sherrington C. *Man on his nature*. Cambridge, UK : Cambridge University Press, 1963.
17. Sherwin T, Gull K. Visualization of detyrosination along single microtubules reveals novel mechanisms of assembly during cytoskeletal duplication in trypanosomes. *Cell* 1989 ; 57 : 211-21.
18. Aumeier C, Schaedel L, Gaillard J, et al. Self-repair promotes microtubule rescue. *Nat Cell Biol* 2016 ; 18 : 1054-64.
19. Buss LW. *The evolution of individuality*. Princeton, NJ : Princeton University Press, 1987.
20. Dettmer J, Friml J. Cell polarity in plants: when two do the same, it is not the same. *Curr Opin Cell Biol* 2011 ; 23 : 686-96.
21. Hoops HJ. Motility in the colonial and multicellular Volvocales: structure, function and evolution. *Protoplasma* 1997 ; 199 : 99-112.
22. Morris NR, Enos AP. Mitotic gold in a mold: *Aspergillus* genetics and the biology of mitosis. *Trends Genet* 1992 ; 8 : 32-7.
23. Telford MJ, Budd GE, Philippe H. Phylogenomic insights into animal evolution. *Curr Biol* 2015 ; 25 : R876-87.
24. Mavrakīs M, Rikhy R, Lippincott-Schwartz J. Plasma membrane polarity and compartmentalization are established before cellularization in the fly embryo. *Dev Cell* 2009 ; 16 : 93-104.
25. Mikhailov KV, Konstantinova AV, Nikitin MA, et al. The origin of Metazoa: a transition from temporal to spatial cell differentiation. *Bioessays* 2009 ; 31 : 758-68.
26. Ludeman DA, Farrar N, Riesgo A, et al. Evolutionary origins of sensation in metazoans: functional evidence for a new sensory organ in sponges. *BMC Evol Biol* 2014 ; 14 : 3.
27. Debec A, Sullivan W, Bettencourt-Dias M. Centrioles: active players or passengers during mitosis? *Cell Mol Life Sci* 2010 ; 67 : 2173-94.
28. Lambert JD, Nagy LM. Asymmetric inheritance of centrosomally localized mRNAs during embryonic cleavages. *Nature* 2002 ; 420 : 682-6.
29. Elkouby YM, Jamieson-Lucy A, Mullins MC. Oocyte polarization is coupled to the chromosomal bouquet, a conserved polarized nuclear configuration in meiosis. *PLoS Biol* 2016 ; 14 : e1002335.
30. Bely AE. Distribution of segment regeneration ability in the Annelida. *Integr Comp Biol* 2006 ; 46 : 508-18.
31. Grohme MA, Schloissnig S, Rozanski A, et al. The genome of *Schmidtea mediterranea* and the evolution of core cellular mechanisms. *Nature* 2018 ; 554 : 56-61.
32. Azimzadeh J, Wong ML, Downhour DM, et al. Centrosome loss in the evolution of planarians. *Science* 2012 ; 335 : 461-3.
33. Petersen CP, Reddien PW. Wnt signaling and the polarity of the primary body axis. *Cell* 2009 ; 139 : 1056-68.
34. Mbom BC, Nelson WJ, Barth A. beta-catenin at the centrosome: discrete pools of b-catenin communicate during mitosis and may co-ordinate centrosome functions and cell cycle progression. *Bioessays* 2013 ; 35 : 804-9.
35. Habib SJ, Chen BC, Tsai FC, et al. A localized Wnt signal orients asymmetric stem cell division in vitro. *Science* 2013 ; 339 : 1445-8.
36. Lapebie P, Borchellini C, Houliston E. Dissecting the PCP pathway: one or more pathways? Does a separate Wnt-Fz-Rho pathway drive morphogenesis? *Bioessays* 2011 ; 33 : 759-68.
37. Chavali PL, Pütz M, Gergely F. Small organelle, big responsibility: the role of the centrosome in development and disease. *Phil Trans R Soc* 2014 ; B 369 : 20150468.
38. Wilsch-Brauninger M, Peters J, Paridaen ML, Huttner WB. Basolateral rather than apical primary cilia in neuroepithelial cells committed to delamination. *Development* 2012 ; 139 : 95-105.
39. Jekely G. Origin and early evolution of neural circuits for the control of ciliary locomotion. *Proc R Soc* 2011 ; B 278 : 914-22.
40. Gilpin W, Prakash VN, Prakash M. Vortex arrays and ciliary tangles underlie the feeding-swimming trade-off in starfish larvae. *Nat Phys* 2017 ; 13 : 380-6.
41. Bornens M. Cell polarity: having and making sense of direction: on the evolutionary significance of the primary cilium/ centrosome organ in Metazoa. *Open Biol* 2018 ; 8 : 180052. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.180052>.

TIRÉS À PART

M. Bornens

Frontiers in Myogenesis

Marriott San José, Costa Rica, September 23-28, 2019

Society for Muscle Biology

Organizers: **Alessandra Sacco, President**
Peter Zammit, Secretary
Fabio Rossi, Treasurer

<http://www.musclebiology.org>
info@musclebiology.org

