

Polarité cellulaire et détermination de l'ovocyte chez *Drosophila melanogaster*

par Jean-René Huynh

Institut Jacques-Monod, CNRS, Universités Paris 6 et 7, 2, place Jussieu, F-75251 Paris. Cedex 05, France

Phone lab : + 33 1 44 27 47 16 - Fax : + 33 1 44 27 52 65 - Email : huynh@ijm.jussieu.fr

Reçu le 10 septembre 2002

RÉSUMÉ

Au cours de l'ovogenèse précoce, une seule cellule parmi un cyste de 16 cellules germinales est sélectionnée pour devenir un ovocyte. Des données récentes suggèrent que le choix de l'ovocyte est fortement biaisé dès la formation du cyste lui-même. Cependant, il a été aussi montré que, bien que sélectionné, l'identité de l'ovocyte a besoin d'être maintenue. Ce maintien de l'identité de l'ovocyte

nécessite l'activité des homologues des gènes *par*, d'abord identifiés chez *Caenorhabditis elegans*. Ces gènes *par* sont nécessaires pour établir la première polarisation de l'ovocyte, dès la région 3 du germarium. Ceci démontre une étonnante conservation entre la polarisation selon l'axe antéro-postérieur de l'embryon unicellulaire de *Caenorhabditis elegans* et de l'ovocyte de *Drosophila*.

SUMMARY Cell polarity and oocyte determination in *Drosophila melanogaster*

During early oogenesis, one cell from a cyst of 16 germ cells is selected to become the oocyte. Recent data suggest that the choice of this cell within the cyst is strongly biased as early as the cyst itself forms. However, it was further shown that, although selected, the oocyte fate needs to be maintained. The maintenance of the oocyte identity requires the activity of the *Drosophila* homologues of the

Caenorhabditis elegans par genes. It was shown that the *par* genes are required for the first polarisation of the oocyte as early as in region 3 of the germarium. This reveals a striking conservation between the polarisation along the antero-posterior axis of the *Caenorhabditis elegans* one-cell embryo and the *Drosophila* oocyte.

INTRODUCTION

La polarisation de l'œuf selon les axes antéro-postérieur et dorso-ventral est cruciale, car elle correspond à la mise en place des axes de polarité de l'embryon et donc du futur adulte. Cette polarité se met en place progressivement au cours de l'ovogenèse et des données récentes montrent que l'ovocyte (le futur œuf) est, en fait, polarisé beaucoup plus précocement, que d'abord envisagé. Dans cette revue, sont considérées les toutes premières étapes de la polarisation.

Une chambre ovarienne de *Drosophila* est constituée de 16 cellules germinales entourées par un épithélium de cellules folliculaires d'origine somatique (pour une revue récente voir (Riechmann and Ephrussi, 2001)). Ces 16 cellules germinales sont toutes reliées entre elles par des ponts cytoplasmiques. Cependant, seule une de ces cellules devient l'œuf, alors que les autres deviennent

des cellules nourricières qui synthétisent et transportent, par les ponts cytoplasmiques, les constituants de l'œuf. Comment une de ces cellules est-elle choisie pour devenir l'ovocyte n'est pas entièrement compris et reste la problématique centrale de l'ovogenèse précoce (Spradling, 1993). Néanmoins, comme je le développerai dans cette revue, il apparaît que les mécanismes de détermination cellulaire (acquisition irréversible d'une destinée cellulaire) sont intimement liés aux mécanismes de polarisation cellulaire.

Les premières étapes de l'ovogenèse ont lieu dans une structure spécialisée située à l'antérieur de l'ovariole appelée le germarium (Fig. 1). Le germarium est lui-même polarisé selon l'axe antéro-postérieur et est divisé en 4 régions fonctionnelles (Spradling, 1993). L'ovogenèse débute dans la région 1 du germarium, par la division asymétrique d'une cellule-souche pour donner une nouvelle cellule-souche et un cystoblaste. Ce



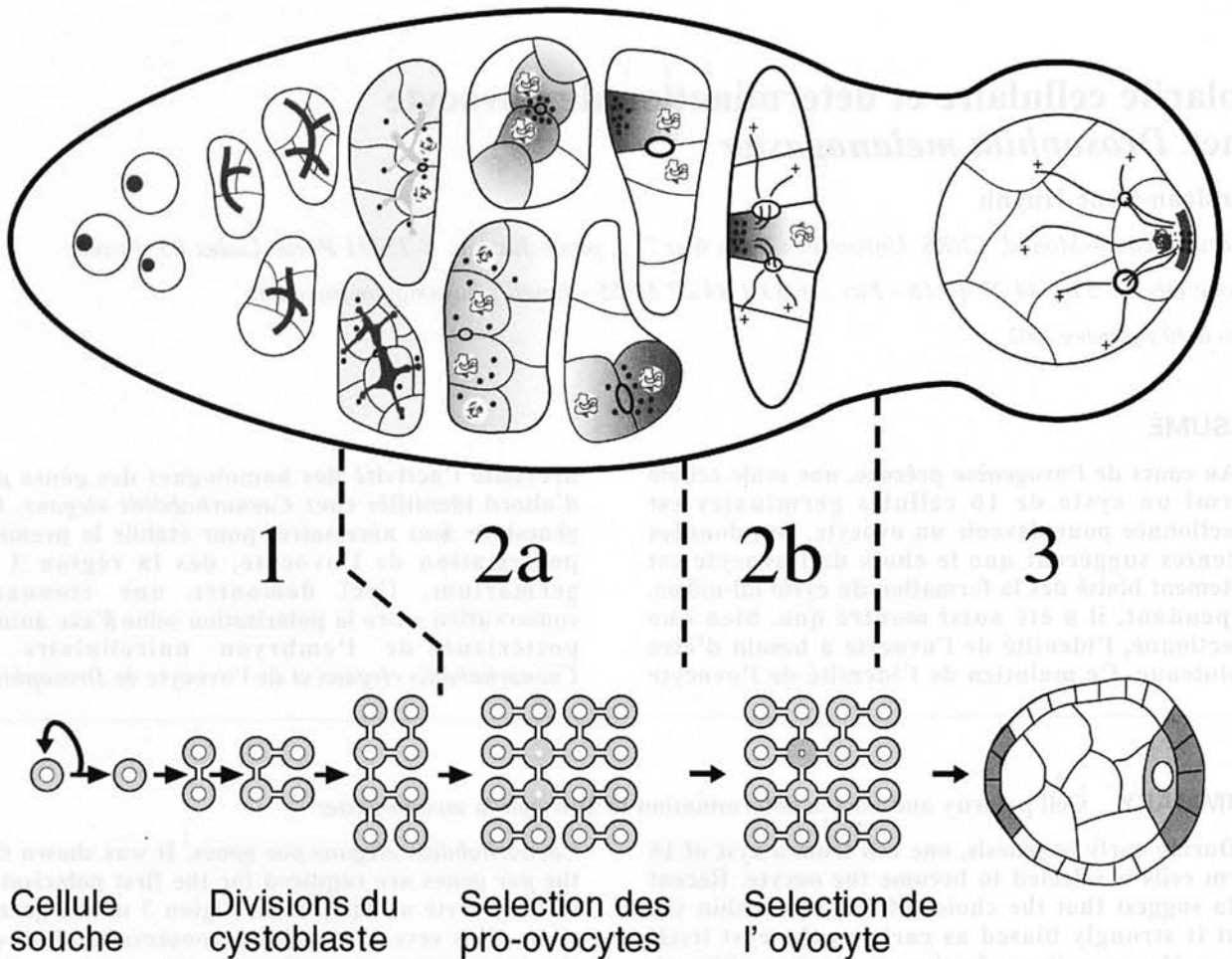


FIG. 1. – Schéma d'un germaire de *Drosophile*.

Les différentes étapes de la détermination de l'ovocyte sont représentées. Le germaire est orienté selon l'axe antéro-postérieur de la gauche vers la droite. Les cellules souches de la lignée germinale sont situées à l'antérieur du germaire. Le fusome est représenté en trait plein pendant les divisions du ciste. La différenciation de l'ovocyte peut être suivie à l'aide de trois marqueurs : a) en gradient de gris, les protéines cytoplasmiques telles que Orb, BicD ou Egl ; b) les points noirs représentent les centrosomes, qui migrent le long du fusome vers l'ovocyte ; et c) dans le noyau, le complexe synaptonémal est représenté par un trait fin. Dans la région 2b, l'ovocyte est clairement identifiable, ainsi qu'un réseau de microtubules (identifiés par leurs extrémités plus, +), qui passe par les ponts cytoplasmiques.

Lorsque le ciste entre dans la région 3 du germaire, il est entouré de cellules folliculaires, l'ADN de l'ovocyte se condense pour former le karyosome, et les protéines et les centrosomes migrent au pôle postérieur de l'ovocyte.

cystoblaste se divise ensuite quatre fois de manière incomplète pour donner un ciste de 16 cellules germinales toutes reliées entre elles par des ponts cytoplasmiques. Le « patron » des divisions est invariant car, à chaque division, un pôle de chaque fuseau mitotique est ancré à un organite riche en vésicules appelé le fusome (de Cuevas *et al.*, 1996 ; Lin *et al.*, 1994 ; McGrail and Hays, 1997). Ainsi, en fin de région 1, un ciste symétrique est produit contenant 16 cellules germinales, dont deux cellules avec 4 ponts cytoplasmiques, deux cellules avec 3, quatre cellules avec 2 et huit cellules avec 1. Les deux cellules ayant quatre ponts cytoplasmiques sont appelées pro-ovocytes

car l'une d'elles deviendra toujours l'ovocyte et que toutes les deux commencent à se différencier en tant qu'ovocyte (Fig. 1).

Une fois le ciste formé, il entre dans la région 2a du germaire et commence à se différencier. En début de région 2a, le ciste apparaît encore symétrique alors qu'en fin de région 2a (postérieure), la symétrie est brisée et l'ovocyte est clairement identifiable. Cette différenciation de l'ovocyte peut être suivie à l'aide de trois marqueurs : a) des protéines cytoplasmiques spécifiques à l'ovocyte, telles que Orb, BicD ou Egl, qui sont au début de la région 2a uniformément réparties dans le ciste et qui, en fin de région 2a, sont localisées

dans l'ovocyte (Lantz *et al.*, 1994; Mach and Lehmann, 1997; Suter *et al.*, 1989; Wharton and Struhl, 1989); b) les centrosomes de chaque cellule nourricière qui migrent le long du fusome pour venir s'accumuler dans l'ovocyte (Bolivar *et al.*, 2001; Grieder *et al.*, 2000); c) l'ovocyte est la seule cellule germinale à effectuer la méiose, ce qui peut être suivi par la formation du complexe synaptonémal (SC) le long des chromosomes appariés (Carpenter, 1975; Huynh and St Johnston, 2000). Bien que plusieurs cellules de chaque cyste entrent en méiose, seul l'ovocyte y est maintenu. L'ADN de l'ovocyte se condense ensuite pour former une sphère dense appelée le caryosome alors que les cellules nourricières endorépliquent leur ADN et deviennent polyploïdes (Fig. 1).

Lorsqu'il entre dans la région 2b du germarium, le cyste change de forme et s'aplatit sur toute la largeur du germarium. L'ovocyte est clairement identifiable car tous les marqueurs sont maintenant concentrés dans l'ovocyte. Des cellules somatiques commencent alors à migrer autour du cyste pour l'entourer. Alors que le cyste descend dans la région 3 du germarium, il change à nouveau de forme et devient une sphère entourée par des cellules folliculaires, formant une chambre ovarienne, qui est expulsée du germarium dans le vitellarium. L'ovocyte se trouve toujours au pôle postérieur de la chambre ovarienne car les cellules folliculaires postérieures en contact avec l'ovocyte sont celles qui expriment le plus de DE-cadherine (une molécule d'adhérence). De plus, au contact de ces cellules l'ovocyte surexprime lui-même la DE-cadherine, renforçant l'adhérence de l'ovocyte aux cellules folliculaires postérieures (Godt and Tepass, 1998; González-Reyes and St Johnston, 1998).

DÉTERMINATION ET DIFFÉRENCIATION DE L'OVOCYTE

Comment des cellules, qui proviennent toutes de la même cellule et qui partagent encore le même cytoplasme, arrivent-elles à adopter deux destinées cellulaires différentes, ovocyte et cellule nourricière, reste un mystère. Deux modèles ont été proposés pour expliquer la sélection de l'ovocyte. Dans le premier, il est suggéré que l'ovocyte est déjà sélectionné dès la première division du cystoblaste (Lin and Spradling, 1995). En effet, le cystoblaste se divise de manière asymétrique, de sorte qu'une cellule hérite de plus de fusome que l'autre (de Cuevas and Spradling, 1998). Il a été de plus montré que cette première asymétrie est propagée pendant les divisions suivantes. Malheureusement, le fusome disparaît avant que l'ovocyte soit clairement identifiable avec les marqueurs usuels. Il n'est donc pas possible de conclure que la cellule qui hérite initialement de davantage de fusome est celle qui deviendra l'ovocyte. Le deuxième modèle est fondé sur le comportement symétrique des deux pro-ovocytes dans la région 2a et postule qu'une compétition

pourrait avoir lieu entre les deux cellules pour devenir l'ovocyte (Carpenter, 1994). La cellule « gagnante » deviendrait l'ovocyte, alors que l'autre se différencierait en cellule nourricière. Cette compétition pourrait être fondée sur l'avancement de chaque cellule dans la méiose ou sur l'accumulation d'une protéine cytoplasmique.

Récemment, l'étude de deux nouveaux marqueurs de l'ovocyte (le complexe synaptonémal et les centrosomes) a permis de clarifier un peu le rôle de chacun des acteurs (Bolivar *et al.*, 2001; Grieder *et al.*, 2000; Huynh and St Johnston, 2000). En effet, les deux pro-ovocytes forment des complexes synaptonémaux de longueur comparable en région 2a. Cependant en fin de région 2a, des protéines telles que Orb ou BicD sont déjà localisées dans une seule cellule, indiquant que l'ovocyte est sélectionné, alors que la longueur des complexes synaptonémaux reste comparable entre les deux pro-ovocytes (Huynh and St Johnston, 2000). Ainsi, s'il y a une compétition entre les deux pro-ovocytes, elle ne dépend pas de leur avancement au cours de la méiose (au moins visualisé par le SC).

Il était connu depuis longtemps que les microtubules jouent un rôle important dans la détermination de l'ovocyte car, lorsque des mouches sont nourries avec des substances dépolymérisant les microtubules, elles produisent des chambres ovariennes sans ovocyte avec 16 cellules nourricières (Theurkauf *et al.*, 1993). De plus, il a été montré que l'accumulation de toutes les protéines ou mRNAs dans l'ovocyte est dépendante des microtubules. Il a ainsi été proposé que le pro-ovocyte qui accumule stochastiquement plus d'une protéine ou d'un mRNA devient l'ovocyte. Cependant, il a été montré plus récemment, que même en présence de fortes concentrations de substance dépolymérisant les microtubules, une seule cellule par cyste est maintenue en méiose (Huynh and St Johnston, 2000). On peut donc en conclure que la sélection de l'ovocyte est indépendante des microtubules (l'ovocyte est ici identifié par la présence du complexe synaptonémal) et que s'il y a une compétition entre les deux pro-ovocytes, elle ne dépend pas de l'accumulation d'une protéine ou d'un mRNA. Néanmoins, en absence de microtubules, l'ovocyte n'est pas maintenu très longtemps en méiose, puisque, lorsqu'il quitte le germarium, il se différencie en cellule nourricière et devient polyploïde, formant ainsi une chambre ovarienne sans ovocyte avec 16 cellules nourricières (Fig. 2). Ceci suggère que les microtubules ne sont pas nécessaires pour la sélection de l'ovocyte mais pour le maintien de son identité cellulaire dans la région 3 du germarium (Huynh and St Johnston, 2000).

La migration des centrosomes dans l'ovocyte a d'abord été mise en évidence par Mahowald et Strassheim, en examinant des coupes en microscopie électronique (Mahowald and Strassheim, 1970). Les centrosomes sont les centres organisateurs des microtubules dans de nombreux types cellulaires et sont formés de deux centrioles perpendiculaires entourés par une matière dense aux électrons. Récemment, un

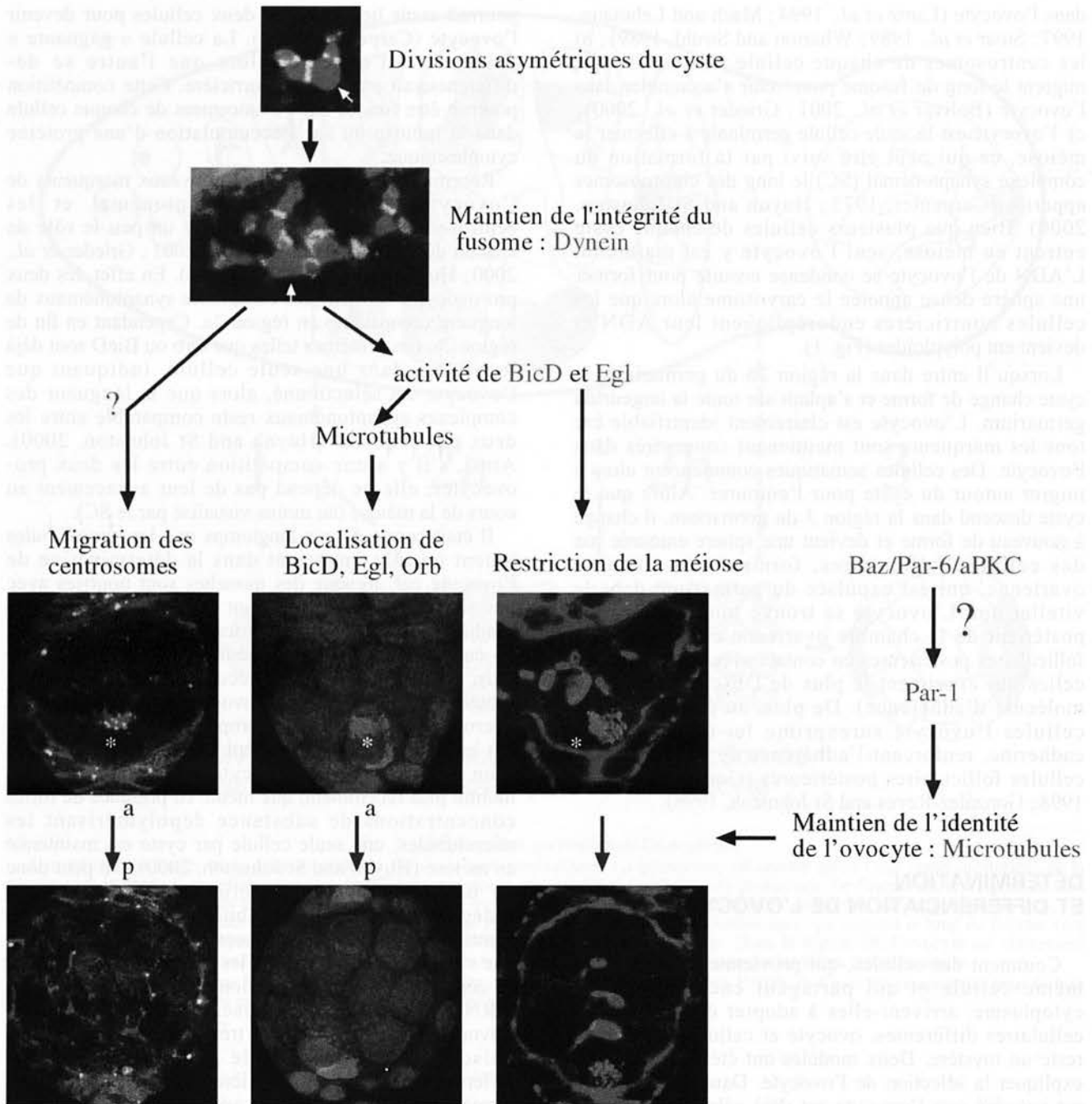


FIG. 2. – Les étapes de la détermination de l'ovocyte.

La division du cystoblaste est asymétrique car une des cellules reçoit plus de fusome que l'autre. Cette asymétrie est propagée pendant les divisions suivantes et par le maintien de l'intégrité du fusome (fonction qui requiert la dyncéine). Cette asymétrie du fusome est interprétée de plusieurs manières différentes : 1) les centrosomes migrent vers l'ovocyte de manière indépendante des microtubules et de l'activité du complexe BicD-Egl ; 2) le complexe BicD-Egl est activé de manière différente dans les cellules nourricières et l'ovocyte, et induit la polarisation des microtubules dans le cyste. Cette polarisation du cytosquelette est nécessaire à la migration des protéines telles que Orb, BicD ou Egl dans l'ovocyte ; 3) ce même complexe BicD-Egl est requis pour la restriction de la méiose à l'ovocyte et ce, indépendamment des microtubules.

Lorsque le cyste rentre dans la région 3 du germaïum, les protéines cytoplasmiques et les centrosomes migrent vers la région postérieure de l'ovocyte. Cette re-polarisation de l'ovocyte requiert l'activité des gènes *par*.

anticorps dirigé contre un composant majeur des centrosomes, la γ -tubuline, a été utilisé pour visualiser les centrosomes (Bolivar *et al.*, 2001; Grieder *et al.*, 2000). Ceci a permis d'étudier la migration des centrosomes dans des mutants affectant la détermination de l'ovocyte. En particulier, il est postulé que les gènes *Bicaudal D* (*BicD*) et *egalitarian* (*egl*) agissent très précocement au cours de la sélection de l'ovocyte. En effet, des cystes mutants pour l'un de ces gènes, d'une part ne présentent aucune asymétrie dans la distribution des protéines spécifiques de l'ovocyte et du complexe synaptonémal, et d'autre part forment des chambres ovariennes sans ovocyte et avec 16 cellules nourricières (Carpenter, 1994; Mach and Lehmann, 1997; Suter and Steward, 1991). De plus, il a été aussi mis en évidence que dans ces mutants le cytosquelette de microtubules n'est pas polarisé vers l'ovocyte (Bolivar *et al.*, 2001; Theurkauf *et al.*, 1993). Il vient pourtant d'être montré, de manière surprenante, que dans les mutants *BicD* et *egl*, les centrosomes migrent dans un seul des provocytes de chaque cyste (Fig. 2). Ces données démontrent que *BicD* et *Egl* ne sont pas nécessaires pour la sélection initiale de l'ovocyte et renforcent l'hypothèse que la polarisation intra-cyste du cytosquelette de microtubules ne l'est pas non plus (Bolivar *et al.*, 2001).

POLARISATION PRÉCOCE DE L'OVOCYTE ET RÔLE DES GENES *PAR*

Les gènes *par* ont été identifiés lors d'une mutagenèse chez l'embryon unicellulaire de *C. elegans* (Kemphues *et al.*, 1988). Les mutants *par* (pour *partition defective*) ont pour phénotype commun d'avoir une première division de l'embryon symétrique. En contexte sauvage, l'embryon unicellulaire (P0) se divise de manière asymétrique pour donner une grande cellule AB antérieure et une cellule plus petite P1 postérieure (pour une revue complète voir Rose and Kemphues, 1998). D'autre part, des déterminants cellulaires sont ségrégés de manière inégale entre les deux cellules filles. Ainsi, les granules P, qui sont les précurseurs de la lignée germinale, ne sont localisés que dans la cellule postérieure. Au contraire, dans les mutants *par*, cette division est symétrique et les granules P sont répartis de manière aléatoire. Sept gènes *par* ont été identifiés et clonés, *par-1, 2, 3, 4, 5, 6* et *PKC-3* et il a été montré que ces gènes sont impliqués dans la polarisation de P0. Ces protéines sont elles-mêmes localisées de manière asymétrique, avec un complexe formé de *Par-3*, *Par-6* et *PKC-3* au cortex antérieur, entraînant la localisation corticale de *Par-2* et *Par-1* au cortex postérieur de l'embryon (Rose and Kemphues, 1998). Il existe, chez la *Drosophile*, des homologues pour chacun de ces gènes à l'exception notable de *par-2* dont aucun homologue, au niveau de la séquence, n'a été trouvé dans le génome de la *Drosophile*. Chez la *Drosophile*, les gènes *par* sont aussi impliqués dans des phénomènes de polarisation

cellulaire dans différents modèles. Ainsi, il a été montré que le complexe *Par-3-Par-6-aPKC* (l'homologue de *PKC-3*) est requis pour la polarisation de l'épithélium embryonnaire et pour les divisions asymétriques dans le système nerveux (voir les autres revues dans ce numéro) et que le gène *par-1* est nécessaire pour la ségrégation de la lignée germinale au pôle postérieur de l'ovocyte (Kuchinke *et al.*, 1998; Petronczki and Knoblich, 2001; Schober *et al.*, 1999; Shulman *et al.*, 2000; Wodarz *et al.*, 2000; Wodarz *et al.*, 1999).

Cependant, ces études ont été réalisées à l'aide d'allèles hypomorphes pour chacun de ces gènes. Alors que si on induit des clones germinaux (seule la lignée germinale est homozygote mutante pour la mutation) d'un allèle nul de *par-1*, le développement est bloqué très précocement au cours de l'ovogenèse (Cox *et al.*, 2001a; Huynh *et al.*, 2001b). En effet, ces chambres ovariennes mutantes contiennent 16 cellules nourricières et pas d'ovocyte. Ce phénotype, très similaire à celui des mutations dans les gènes *BicD* et *egl*, suggère un rôle du gène *par-1* dans la détermination de l'ovocyte. Une analyse plus détaillée du phénotype montre que, dans la région 3 du germarium, la protéine Orb et les centrosomes sont tous localisés dans la cellule la plus postérieure de chaque cyste, indiquant que l'ovocyte a été normalement sélectionné (Huynh *et al.*, 2001b). Bien que correctement sélectionné, l'ovocyte se différencie ensuite en cellule nourricière une fois qu'il a quitté le germarium. Ce paradoxe peut s'expliquer par un défaut supplémentaire observé dans ces cystes mutants : Orb et les centrosomes sont bien localisés dans l'ovocyte mais restent bloqués à l'antérieur de la cellule, alors que, dans la situation sauvage, ces marqueurs migrent vers le postérieur de l'ovocyte, quand celui-ci entre dans la région 3 du germarium. D'une part, ceci révèle, pour la première fois, que l'ovocyte est polarisé selon l'axe antéro-postérieur dès le germarium, et, d'autre part, cela montre que le gène *par-1* est requis pour cette polarisation (Fig. 2). Il a de plus été montré que ce défaut dans la translocation des protéines cytoplasmiques et des centrosomes vers le postérieur de l'ovocyte était dû à une non-polarisation du cytosquelette de microtubules (Huynh *et al.*, 2001b). Ces données permettent de renforcer deux hypothèses : 1) la première est que *Par-1*, chez la *Drosophile*, contrairement à son rôle chez *C. elegans*, est un régulateur des microtubules. En effet, il avait déjà été suggéré que les défauts dans la localisation des déterminants de la lignée germinale au pôle postérieur de l'ovocyte au stade 8, étaient dus à une mauvaise polarisation du cytosquelette de microtubules (Shulman *et al.*, 2000); 2) la deuxième est que les microtubules ne sont pas nécessaires pour la sélection initiale de l'ovocyte, mais pour le maintien de son identité cellulaire (Huynh and St Johnston, 2000). Plus précisément, c'est la polarisation des microtubules dans la région 3 du germarium qui serait nécessaire au maintien de cette identité. Ceci montre bien les deux aspects de la notion de détermination cellulaire, acquisition irréversible d'une identité cellulaire :

d'abord la sélection d'une identité et ensuite, le maintien de l'état différencié.

De plus, il a été montré que les homologues des autres gènes *par*, *par-3*, *-6*, *PKC-3* (Cox *et al.*, 2001b; Huynh *et al.*, 2001a) et aussi *par-4*, *-5* (Martin, S. and D. St Johnston; Benton, R. and D. St Johnston; communications personnelles), sont aussi nécessaires à la polarisation précoce de l'ovocyte. En effet, l'analyse d'allèles nuls de chacun de ces gènes montre un phénotype identique à celui observé pour *par-1*. Ceci révèle une étonnante conservation entre la mise en place de la polarité antéro-postérieure de l'embryon de *C. elegans* et de l'ovocyte de *Drosophile*. Cependant, il existe des différences entre les deux systèmes. D'une part, aucune localisation asymétrique de ces protéines n'a été mise en évidence dans le germaire, et, d'autre part, la hiérarchie entre gènes trouvée chez *C. elegans* semble différente chez la *Drosophile*. En effet, *Par-1* est localisé au niveau du fusome mais cette localisation ne dépend pas du complexe *Par-3/Par-6/aPKC*; de même l'homologue de *Par-3* est localisé au niveau de jonctions intercellulaires dans le cyste, mais cette localisation est indépendante des autres membres du complexe (Cox *et al.*, 2001b; Huynh *et al.*, 2001a).

SOURCE DE LA POLARITÉ

Il a donc été démontré que l'ovocyte est polarisé très précocement au niveau du germaire, et on peut maintenant s'interroger sur l'origine de cette polarité. Dans les autres modèles d'études de la polarité cellulaire, la source de la polarité est souvent extérieure (extrinsèque) à la cellule : chez *C. elegans*, c'est l'entrée du spermatozoïde qui polarise l'embryon et qui entraîne la localisation des protéines *Par* (O'Connell *et al.*, 2000; Wallenfang and Seydoux, 2000); dans le système nerveux central de la *Drosophile*, la polarité apico-basale du neuroblaste semble héritée de celle de l'épithélium (Schober *et al.*, 1999; Wodarz *et al.*, 1999); dans le système nerveux périphérique de la *Drosophile*, c'est la voie de signalisation *Frizzled* qui polarise la cellule (Bellaïche *et al.*, 2001; Roegiers *et al.*, 2001); et, enfin, dans des cellules de Mammifère en culture, la perte de contact intercellulaire provoque une re-polarisation des cellules (Etienne-Manneville and Hall, 2001).

Il semble, d'ailleurs, plus approprié, dans le cas de l'ovocyte, de parler de repolarisation que de polarisation car, dans les mutants *par*, *Orb* et les centrosomes restent localisés à l'antérieur de l'ovocyte, révélant une polarisation « par défaut » de l'ovocyte. Cette polarité est peut-être héritée de celle du fusome lors de la formation même du cyste. Il apparaît probable que la repolarisation du cyste dans la région 3 du germaire a donc une source externe, car le cyste est déjà polarisé. De plus, c'est dans la région 3 que le cyste entre en contact pour la première fois avec les cellules folliculaires. On peut très bien imaginer qu'au contact de

l'ovocyte, les cellules folliculaires envoient un signal à l'ovocyte qui provoquerait sa re-polarisation. Cependant, la nature d'un tel signal reste pour le moment inconnue.

CONCLUSION

L'ensemble des données récentes suggère fortement, mais ne prouve pas définitivement, que l'ovocyte est choisi dès les divisions asymétriques du cyste. Il vaut mieux cependant parler de biais dans le choix entre les deux pro-ovocytes plutôt que de pré-détermination, car l'expérience qui consisterait à éliminer la cellule ayant le plus de fusome, pour tester si l'autre pro-ovocyte a la capacité de se différencier en ovocyte, n'est pour le moment pas réalisable.

Le rôle des gènes *par* dans la détermination de l'ovocyte révèle, d'une part, une étonnante conservation entre la mise en place de l'axe antéro-postérieur chez *C. elegans* et chez la *Drosophile*, et d'autre part, une nouvelle étape dans la différenciation de l'ovocyte, qui est le maintien de son identité. Cet exemple illustre parfaitement les liens directs qui existent entre la polarité d'une cellule et son identité. Les cellules cancéreuses ont souvent perdu leur polarité et prolifèrent de manière anarchique. La compréhension des mécanismes qui établissent et maintiennent la polarité d'une cellule peut donc permettre de mieux comprendre comment une cellule devient cancéreuse. De plus, dans les systèmes modèles utilisés chez *C. elegans* et la *Drosophile*, la perte de la polarité cellulaire produit des phénotypes facilement observables. Chez ces organismes modèles, il est donc possible d'utiliser la puissance des cribles génétiques pour trouver de nouveaux gènes impliqués dans la polarisation d'une cellule, ce qui bénéficiera à plus long terme à la recherche contre le cancer.

BIBLIOGRAPHIE

- Bellaïche Y., Gho M., Kaltschmidt J. A., Brand A. H. and Schweisguth F., *Frizzled* regulates localization of cell-fate determinants and mitotic spindle rotation during asymmetric cell division. *Nat Cell Biol*, 2001, 3, 50-57.
- Bolivar J., Huynh J. R., Lopez-Schier H., Gonzalez C., St Johnston D. and Gonzalez-Reyes A., Centrosome migration into the *Drosophila* oocyte is independent of *BicD* and *egl*, and of the organisation of the microtubule cytoskeleton. *Development*, 2001, 128, 1889-1897.
- Carpenter A., Electron microscopy of meiosis in *Drosophila melanogaster* females. I Structure, arrangement, and temporal change of the synaptonemal complex in wild-type. *Chromosoma*, 1975, 51, 157-182.
- Carpenter A., Egalitarian and the choice of cell fates in *Drosophila melanogaster* oogenesis. *Ciba Found Symp*, 1994, 182, 223-246; discussion 246-254.
- Cox D. N., Lu B., Sun T., Williams L. T. and Jan Y. N., *Drosophila par-1* is required for oocyte differentiation and microtubule organization. *Curr Biol*, 2001a, 11, 75-87.

- Cox D. N., Seyfried S. A., Jan L. Y. and Jan Y. N., Bazooka and atypical protein kinase C are required to regulate oocyte differentiation in the *Drosophila* ovary. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001b, 98, 14475-14480.
- De Cuevas M., Lee J. L. and Spradling A. C., A-spectrin is required for germline cell division and differentiation in the *Drosophila* ovary. *Development*, 1996, 124, 3959-3968.
- De Cuevas M. and Spradling A. C., Morphogenesis of the *Drosophila* fusome and its implications for oocyte specification. *Development*, 1998, 125, 2781-2789.
- Etienne-Manneville S. and Hall A., Integrin-mediated activation of Cdc42 controls cell polarity in migrating astrocytes through PKC ζ . *Cell*, 2001, 106, 489-498.
- Godt D. and Tepass U., *Drosophila* oocyte localisation is mediated by differential cadherin-based adhesion. *Nature*, 1998, 395, 387-391.
- González-Reyes A. and St Johnston D., The *Drosophila* AP axis is polarised by the cadherin-mediated positioning of the oocyte. *Development*, 1998, 125, 3635-3644.
- Grieder N., De Cuevas M. and Spradling A., The fusome organizes the microtubule network during oocyte differentiation in *Drosophila*. *Development*, 2000, 127, 4253-4264.
- Huynh J. R., Petronczki M., Knoblich J. A. and St Johnston D., Bazooka and PAR-6 are required with PAR-1 for the maintenance of oocyte fate in *Drosophila*. *Curr Biol*, 2001a, 11, 901-906.
- Huynh J. R., Shulman J. M., Benton R. and St Johnston D., PAR-1 is required for the maintenance of oocyte fate in *Drosophila*. *Development*, 2001b, 128, 1201-1209.
- Huynh J. R. and St Johnston D., The role of BicD, Egl, Orb and the microtubules in the restriction of meiosis to the *Drosophila* oocyte. *Development*, 2000, 127, 2785-2794.
- Kemphues K. J., Priess J. R., Morton D. G. and Cheng N. S., Identification of genes required for cytoplasmic localization in early *C. elegans* embryos. *Cell*, 1988, 52, 311-320.
- Kuchinke U., Grawe F. and Knust E., Control of spindle orientation in *Drosophila* by the Par-3-related PDZ- domain protein Bazooka. *Curr Biol*, 1998, 8, 1357-1365.
- Lantz V., Chang J., Horabin J., Bopp D. and Schedl P., The *Drosophila* orb RNA-binding protein is required for the formation of the egg chamber and establishment of polarity. *Genes Dev*, 1994, 8, 598-613.
- Lin H. and Spradling A., Fusome asymmetry and oocyte determination in *Drosophila*. *Dev Genet*, 1995, 16, 6-12.
- Lin H., Yue L. and Spradling A., The *Drosophila* fusome, a germline-specific organelle, contains membrane skeletal proteins and functions in cyst formation. *Development*, 1994, 120, 947-956.
- Mach J. M. and Lehmann R., An Egalitarian-BicaudalD complex is essential for oocyte specification and axis determination in *Drosophila*. *Genes & Development*, 1997, 11, 423-435.
- Mahowald A. and Strassheim J. M., Intercellular migration of the centrosomes in the germline of *Drosophila melanogaster*. *Journal of Cell Biology*, 1970, 45, 306-320.
- McGrail M. and Hays T. S., The microtubule motor cytoplasmic dynein is required for spindle orientation during germline cell divisions and oocyte differentiation in *Drosophila*. *Development*, 1997, 124, 2409-2419.
- O'Connell K. F., Maxwell K. N. and White J. G., The *spd-2* gene is required for polarization of the anteroposterior axis and formation of the sperm asters in the *Caenorhabditis elegans* Zygote. *Developmental Biology*, 2000, 222, 55-70.
- Petronczki M. and Knoblich J. A., DmPAR-6 directs epithelial polarity and asymmetric cell division of neuroblasts in *Drosophila*. *Nat Cell Biol*, 2001, 3, 43-49.
- Riechmann V. and Ephrussi A., Axis formation during *Drosophila* oogenesis. *Curr Opin Genet Dev*, 2001, 11, 374-383.
- Roegiers F., Younger-Shepherd S., Jan L. Y. and Jan Y. N., Two types of asymmetric divisions in the *Drosophila* sensory organ precursor cell lineage. *Nat Cell Biol*, 2001, 3, 58-67.
- Rose L. S. and Kemphues K. J., Early patterning of the *C. elegans* embryo. *Annual Review of Genetics*, 1998, 32, 521-545.
- Schober M., Schaefer M. and Knoblich J. A., Bazooka recruits Inscuteable to orient asymmetric cell divisions in *Drosophila* neuroblasts. *Nature*, 1999, 402, 548-551.
- Shulman J. M., Benton R. and St Johnston D., The *Drosophila* homolog of *C. elegans* PAR-1 organizes the oocyte cytoskeleton and directs oskar mRNA localization to the posterior pole. *Cell*, 2000, 101, 377-388.
- Spradling A., Developmental genetics of oogenesis. In *The development of Drosophila melanogaster*, (ed. M. Bate and A. Martinez-Arias), pp. 1-70. New-York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1993.
- Suter B., Romberg L. M. and Steward R., Bicaudal-D, a *Drosophila* gene involved in developmental asymmetry: localized transcript accumulation in ovaries and sequence similarity to myosin heavy chain tail domains. *Genes and Development*, 1993, 3, 1957-1968.
- Suter B. and Steward R., Requirement for phosphorylation and localization of the Bicaudal-D protein in *Drosophila* oocyte differentiation. *Cell*, 1991, 67, 917-926.
- Theurkauf W., Alberts M., Jan Y. and Jongens T., A central role for microtubules in the differentiation of *Drosophila* oocytes. *Development*, 1993, 118, 1169-1180.
- Wallenfang M. and Seydoux G., Polarization of the anterior-posterior axis of *C. elegans* is a microtubule-directed process. *Nature*, 2000, 408, 89-92.
- Wharton R. P. and Struhl G., Structure of the *Drosophila* Bicaudal-D protein and its role in localizing the posterior determinant nanos. *Cell*, 1989, 59, 881-892.
- Wodarz A., Ramrath A., Grimm A. and Knust E., *Drosophila* atypical protein kinase C associates with Bazooka and controls polarity of epithelia and neuroblasts. *J Cell Biol*, 2000, 150, 1361-1374.
- Wodarz A., Ramrath A., Kuchinke U. and Knust E., Bazooka provides an apical cue for Inscuteable localization in *Drosophila* neuroblasts. *Nature*, 1999, 402, 544-547.

