

Des nouvelles de l'équateur ... de l'œil de mouche

L'œil à facettes de la mouche du vinaigre présente une organisation quasi cristalline, résultant de la juxtaposition parfaite d'environ 800 facettes. Ce quasi-cristal comporte cependant une symétrie en miroir : au sein de chaque facette de la moitié dorsale de l'œil, la cellule photoréceptrice R3 est ventrale tandis que la cellule R4 est dorsale [1]. L'inverse est observé dans la moitié ventrale de l'œil. Cette ligne de symétrie est appelée équateur. Il a été proposé que l'adoption de l'identité R3 ou R4 résulterait d'un signal émis par les cellules équatoriales et agissant à longue distance. Ce modèle fait deux prédictions. Tout d'abord, il doit exister une molécule-signal capable de biaiser la détermination des cellules R3 et R4 de telle sorte que R3 soit toujours la cellule la plus proche de l'équateur. D'autre part, les cellules localisées à l'équateur doivent acquérir des propriétés particulières leur conférant la capacité de produire ce signal. Cette dernière prédiction vient de recevoir une confirmation expérimentale : les cellules localisées à l'équateur non seulement établissent la symétrie dorso-ventrale mais contrôlent en outre la prolifération des cellules qui formeront l'œil [2-4]. L'œil de la drosophile provient d'un épithélium, appelé disque imaginal. Les cellules du disque d'œil prolifèrent au cours des trois stades larvaires, et ne se différencient qu'en fin de troisième stade larvaire. L'activation du récepteur Notch est nécessaire à la prolifération des cellules du disque : l'expression spécifique d'une forme dominante-négative de Notch élimine l'œil tandis que l'expression d'une forme constitutivement activée de Notch augmente sa taille [4]. Les

deux ligands de Notch, Serrate et Delta, sont présents dans le disque imaginal d'œil, Serrate dans la moitié ventrale du disque, et Delta dans la moitié dorsale. En outre, l'accumulation de Delta et Serrate est maximale au niveau de l'équateur. Ainsi, les ligands de Notch présentent des profils d'accumulation complémentaires, qui, conjointement, couvrent toutes les cellules du disque [2-4]. Or l'utilisation de gènes rapporteurs indique que Notch est spécifiquement activé au niveau du futur équateur dès le second stade larvaire [3]. Dès lors, comment interpréter que Notch soit activé à la frontière entre les domaines d'accumulation de Serrate et Delta, plutôt que dans toutes les cellules du disque, en réponse à Serrate ventrale-

ment et à Delta dorsalement ? La réponse est fournie par l'étude de la protéine Fringe, identifiée auparavant pour sa capacité de moduler l'activité de signalisation de Delta et Serrate dans le disque d'aile [5]. Le mode d'action de Fringe est inconnu, mais pourrait reposer sur une modification post-traductionnelle de Notch ou de ses ligands. Dans l'œil, Fringe est détecté uniquement dans la partie ventrale. Fringe empêche l'activation de Notch par Serrate dans la moitié ventrale, et stimule l'activation de Notch par Delta dans les cellules exprimant Serrate et Fringe au contact de cellules exprimant Delta, c'est-à-dire à l'équateur. Ainsi, c'est la juxtaposition de cellules exprimant *fringe* et de cellules n'exprimant pas

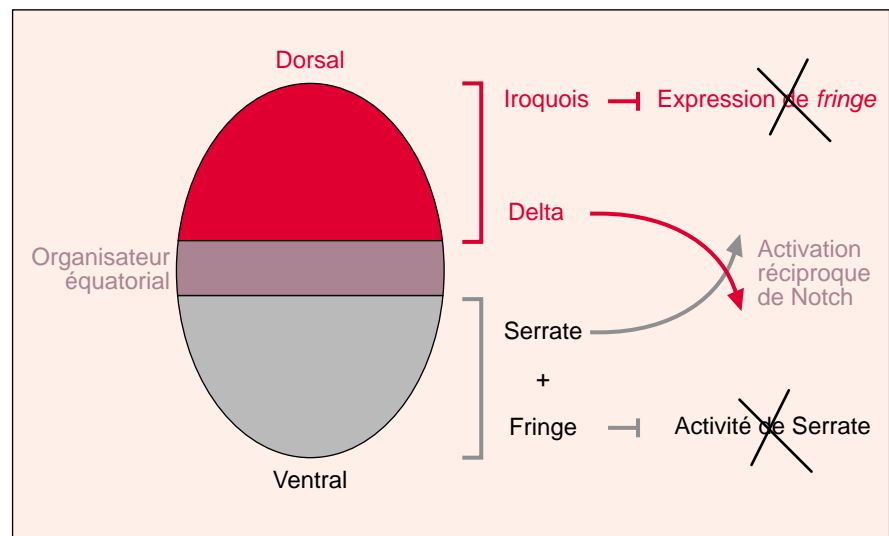


Figure 1. Représentation d'un disque d'œil d'une larve de second stade. L'expression des facteurs de transcription iroquois dans la moitié dorsale de l'œil bloque l'expression de *fringe*, restreinte à la moitié ventrale. L'activation de Notch dans les cellules à la frontière du domaine d'expression de *fringe* détermine le centre organisateur équatorial qui contrôle la croissance et la polarisation du disque.

fringe qui définit la position des cellules recevant le niveau le plus élevé de signalisation Notch. En outre, *Fringe* est nécessaire à la croissance du tissu avant différenciation [2-4] : certaines mutations *fringe* conduisent à des mouches sans yeux, et la surexpression de *fringe* au début du second stade larvaire dans toutes les cellules du disque d'œil bloque définitivement la croissance du disque. Cet effet est supprimé par l'expression ubiquitaire concomitante d'une forme constitutivement activée de Notch. Ce résultat indique que l'effet de *Fringe* sur la prolifération cellulaire passe par la modulation de l'activité de signalisation de Notch. Ainsi, l'activation de Notch à l'équateur confèrent à ces cellules des propriétés organisatrices réglant la croissance du disque et la symétrie dorso-ventrale de l'œil.

L'expression de *fringe* dans la moitié ventrale du disque est donc à l'origine de l'activation localisée de Notch, elle-même responsable de la détermination du centre organisateur équatorial. Il est donc important de comprendre le mécanisme par lequel l'expression de *fringe* est restreinte à la moitié ventrale du disque. Trois facteurs de transcription à homéodomaine codés par le Complexe Iroquois sont présents, dès le premier stade larvaire, dans la moitié dorsale du disque. Si l'on force l'expression de ces gènes dans la moitié ventrale du disque d'œil,

l'expression de *fringe* est réprimée et la prolifération cellulaire bloquée. Ces facteurs pourraient donc réprimer l'expression de *fringe* dorsalement [2, 3]. Comment l'expression des gènes du Complexe Iroquois est-elle restreinte à la moitié dorsale de l'œil ? Un faisceau d'arguments indiquent que deux molécules de signalisation antagonistes, Decapentaplegic, de la famille TGF- β , et Wingless (Wg), de la famille Wnt, régleraient l'expression des gènes du Complexe Iroquois et l'organisation du disque au premier stade larvaire.

Ainsi, ces travaux mettent en évidence qu'il existe une population de cellules équatoriales ayant des propriétés organisatrices, et que la détermination de ces cellules dépend de l'activation localisée de Notch par Delta et Serrate, à la frontière entre deux populations de cellules, exprimant on non *fringe*. Ce mécanisme présente une forte analogie avec le modèle de la formation de centres organisateurs formés aux frontières compartimentales [6]. Une différence existe cependant avec ce modèle : la ligne de symétrie dorso-ventrale de l'œil ne correspond pas à une frontière compartimentale. En effet, la restriction de lignage observée dans la zone équatoriale de l'œil ne coïncide pas exactement avec la ligne de symétrie chirale de l'œil [3]. La notion de compartiment dorsal ou ventral ne s'applique donc pas à l'œil.

Ce mécanisme de spécification de cellules organisatrices à la frontière entre deux groupes de cellules exprimant ou non *fringe* n'est pas spécifique de l'œil de la mouche. La détermination des cellules de la marge dorso-ventrale de l'aile de la mouche, qui possèdent également des propriétés organisatrices, résulte de l'activation de Notch à la frontière entre les cellules dorsales qui expriment *fringe* et les cellules ventrales qui n'expriment pas *fringe*. Enfin, l'activation localisée de Notch à la frontière du domaine d'expression de *fringe* est très probablement responsable de la formation du centre organisateur des membres de vertébrés appelé crête apicale ectodermique.

F.S.

1. Albagli O, Laget M, Chanut T. Neurogenèse et diversification de photorécepteurs de la drosophile. *Med Sci* 1997 ; 13 : 184-91.
2. Papayannopoulos V, Tomlinson A, Panin VM, Rauskolb C, Irvine KD. Dorsal-ventral signaling in the *Drosophila* eye. *Science* 1998 ; 281 : 2031-4.
3. Cho KO, Choi KW. Fringe is essential for mirror symmetry and morphogenesis in the *Drosophila* eye. *Nature* 1998 ; 396 : 272-6.
4. Dominguez M, de Celis JF. A dorso-ventral boundary established by Notch controls growth and polarity in the *Drosophila* eye. *Nature* 1998 ; 396 : 276-8.
5. Royet J. Organisation spatiale des disques imaginaires et des bourgeons de membre. *Med Sci* 1998 ; 14 : 1167-75.
6. Lawrence PA, Struhl G. Morphogens, compartments and patterns: lessons from *Drosophila*? *Cell* 1996 ; 85 : 951-61.