

## Vers l'unification des mécanismes responsables de l'orientation et de la polarité des divisions cellulaires asymétriques ?

L'origine de la diversité des types cellulaires présents dans un organisme constitue une question fondamentale en biologie du développement. Cette diversité peut résulter de divisions cellulaires asymétriques, au cours desquelles sont formées deux cellules filles ayant des identités cellulaires différentes [1]. Cette différence d'identité cellulaire est fondée sur la ségrégation asymétrique des déterminants d'identité cellulaire lors de la division de la cellule mère. Deux conditions sont requises pour une division asymétrique: (1) les facteurs de détermination doivent se localiser à un pôle de la cellule-mère et (2) le fuseau mitotique doit s'orienter de telle sorte que ces facteurs soient hérités par une seule des cellules filles. Ainsi, l'étude des mécanismes intervenant dans l'élaboration des divisions asymétriques s'est centrée sur le problème de l'origine de la distribution polarisée des déterminants et de l'orientation du fuseau mitotique.

### Les modèles d'étude des divisions asymétriques chez la drosophile

Chez la drosophile l'étude des mécanismes à la base des divisions asymétriques utilise deux modèles expérimentaux (figure 1): (1) la division des neuroblastes pendant la neurogenèse de l'embryon, et (2) la division des précurseurs des soies sensorielles externes au cours de la métamorphose de l'adulte. Chez l'embryon, les neuroblastes se forment à partir d'un épithélium, le neuroectoderme ventral. La détermination des neuro-

blastes est associée à leur délamination, c'est-à-dire à leur détachement de l'épithélium vers une localisation sous-épithéliale: la face apicale du neuroblaste reste en contact avec le neuroectoderme et sa face basale s'accroche au mésoderme. Les neuroblastes se divisent de façon asymétrique, formant un neuroblaste en position apicale, et une cellule mère ganglionnaire (GMC) en position basale. Cette dernière donne elle-même naissance à deux neurones.

Ces études ont permis d'analyser les différents niveaux d'asymétrie lors de la division des neuroblastes. Il y a tout d'abord inégalité dans la taille des cellules filles (le neuroblaste est plus grand que la GMC). Il existe ensuite une distribution polarisée des déterminants cellulaires, comme les protéines Numb et Prospero (Pros). En effet, Numb et Pros s'accumulent au pôle basal du neuroblaste en cours de division et toutes deux sont héritées par la GMC [2-4] (figure 2).

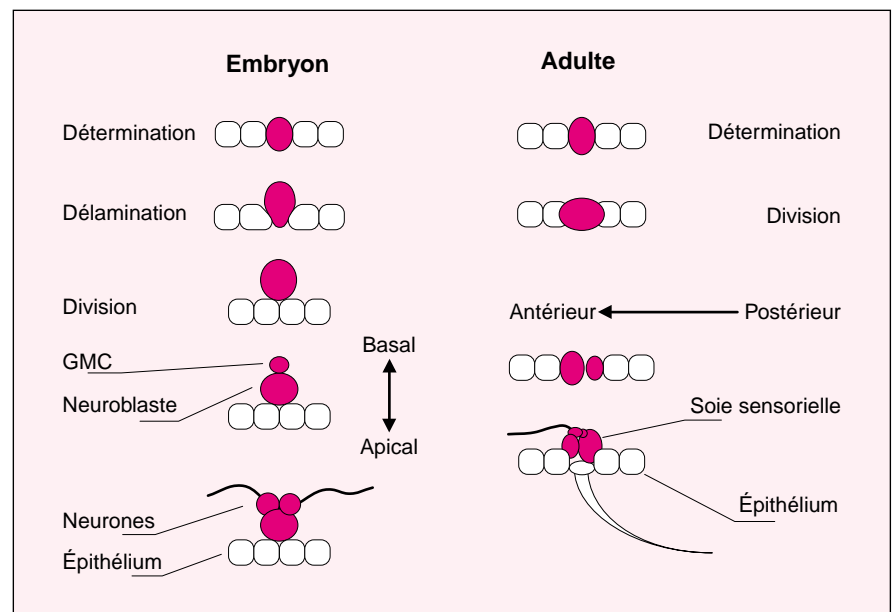


Figure 1. **Modèles expérimentaux utilisés dans l'étude des divisions cellulaires asymétriques chez la drosophile.** A. Schéma de la formation et division d'un neuroblaste dans le système nerveux central. B. Schéma de la formation et division d'une cellule précurseur des soies sensorielles. Noter que l'orientation de la division des neuroblastes est contrôlée par la polarité apico-basale et celle des précurseurs des organes sensoriels suit la polarité tissulaire antéro-postérieure. GMC: ganglion mother cell.

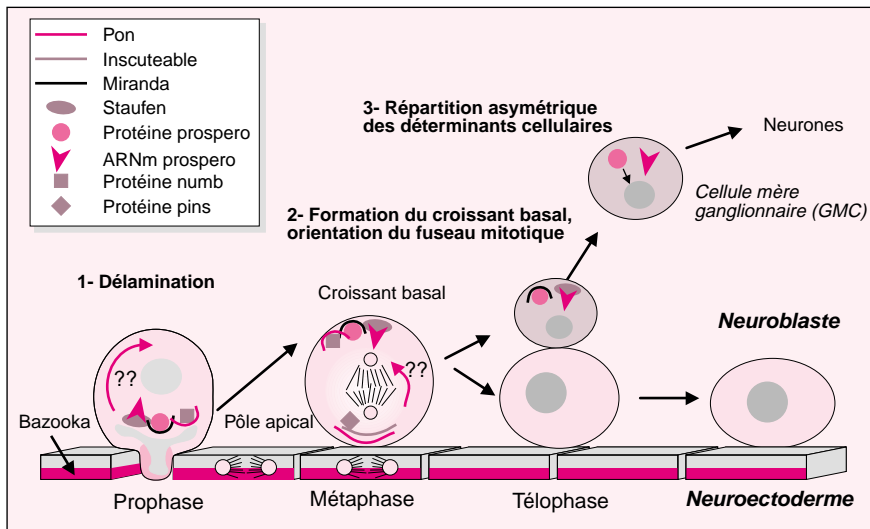


Figure 2. **Modèle des interactions entre les différents facteurs contrôlant la polarité et l'orientation des divisions asymétriques.** Ce modèle est fondé sur des données obtenues lors de la division des neuroblastes. Pendant la mitose, les protéines Baz, Insc et Pins forment un complexe localisé au pôle apical. Ce complexe contrôle, d'une part, l'orientation du fuseau mitotique selon l'axe apico-basal et, d'autre part, la localisation des déterminants cellulaires au pôle basal. Ces déterminants sont associés au pôle basal par des protéines adaptatrices spécifiques: Numb par Pon, Prospero par Miranda et l'ARNm de prospero par Staufen. Après la division, ces facteurs seront hérités par la seule cellule fille localisée au niveau basal (GMC). Le mécanisme responsable du contrôle, par le complexe apical, de l'orientation du fuseau et de la localisation des déterminants cellulaires est inconnu. Toutefois, une voie de signalisation déclenchée par des protéines G hétérotrimériques peut être impliquée. Les flèches rouges symbolisent les interactions dont le mécanisme est inconnu. Les protéines (en rouge) indiquent celles qui ont des homologues chez les vertébrés ou chez *C. elegans*. Baz: Bazooka; Pins: Partner of Inscuteable; Insc: Inscuteable; Prot-G: Protéine G hétérotrimérique; Mir: Miranda; Pros: Prospero; Pon: Partner of Numb; Stau: Staufen.

Numb est une protéine associée au cortex de la membrane plasmique. Elle inhibe la voie de signalisation Notch [5, 6]. Cette voie joue un rôle essentiel dans diverses décisions cellulaires, notamment lors de la neurogenèse. L'action de Numb sur le destin des cellules filles a été clairement démontrée dans le lignage des soies sensorielles. En revanche, le rôle de Numb sur l'identité de la GMC n'est pas encore bien établi. Prospero est un facteur de transcription à homéoboîte qui, après sa translocation dans le noyau, contrôle l'activité de gènes spécifiques [7].

Une autre caractéristique de la division des neuroblastes, en dehors de son asymétrie, est son orientation. Initialement le fuseau mitotique est orienté dans le plan de l'épithélium, mais il subit une rotation rapide pen-

dant la métaphase pour se stabiliser dans une position perpendiculaire au plan de l'épithélium [8] (figure 2). En conséquence, la GMC occupe toujours une position basale. Enfin, la division est polarisée, les facteurs de détermination se localisent toujours au pôle basal de la cellule.

Le lignage cellulaire conduisant à la formation des soies sensorielles chez l'adulte constitue l'autre modèle de choix pour l'étude des divisions asymétriques. Cinq cellules différentes sont issues des divisions successives d'une cellule précurseur [9]. Quatre forment une soie mécanosensorielle tandis que la cinquième cellule (une cellule gliale) migre le long de l'axone. Dans ce lignage, toutes les divisions cellulaires sont asymétriques. Ainsi, des facteurs de détermination comme Numb ou Pros se

localisent à un pôle de la cellule en division. Comme dans le modèle précédent, les divisions sont ici aussi orientées et polarisées. Par exemple, lors de la première division du précurseur, l'axe de division est parallèle au plan de l'épithélium et aligné selon l'axe antéro-postérieur. La polarité de la division est révélée par l'accumulation de Numb toujours au pôle antérieur. Numb est donc héritée par la cellule-fille antérieure dans laquelle elle inhibe la voie de signalisation Notch. Par ailleurs, l'orientation antéro-postérieure de la première division est contrôlée par la polarité planaire (dite aussi tissulaire) de l'épithélium. La polarité planaire est mise en évidence par l'orientation fixe de diverses structures comme les soies et les poils épithéliaux dans le thorax (ils pointent vers l'extrémité postérieure de la mouche). Cette polarité est contrôlée par la voie de signalisation Frizzled (Fz). Dans les mutants *Fz*, l'orientation de la première division du précurseur des soies sensorielles est aléatoire [10].

Ces observations ajoutent un degré de complexité au problème du contrôle des divisions asymétriques. Les questions posées concernent aussi bien les mécanismes intrinsèques qu'extrinsèques qui contrôlent des divisions asymétriques: dans la cellule, comment se met en place la distribution inégale des déterminants cellulaires? Quel mécanisme oriente le fuseau mitotique? Comment la polarité cellulaire et l'orientation du fuseau sont-elles coordonnées? Comment la polarité apico-basale et la polarité planaire contrôlent-elles l'orientation des divisions? Polarité planaire et apico-basale utilisent-elles un mécanisme commun ou des mécanismes spécifiques pour déterminer l'orientation et la polarité des divisions sous leur contrôle?

#### Inscuteable, un facteur-clé coordonnant la polarité cellulaire et l'orientation de la division

L'identification de la protéine Inscuteable (Insc) marque un progrès majeur dans l'analyse de l'origine de la polarité et de l'orientation de la

division [11]. Insc coordonne l'orientation du fuseau mitotique et la localisation des facteurs de détermination (dont Numb et Prospero) à un pôle de la cellule. Insc est une protéine nouvelle, sans homologie avec d'autres protéines déjà répertoriées. Initialement, Insc est détectée dans le pied apical, qui est un prolongement cytoplasmique transitoire laissé par le neuroblaste au cours de sa délamination de l'épithélium (figure 2). Au cours de la division du neuroblaste, de la prophase jusqu'à l'anaphase de la mitose, Inscuteable s'accumule sous forme d'un croissant apical. Cette localisation d'Insc est nécessaire pour l'orientation correcte du fuseau mitotique et la localisation basale de Pros et Numb. En effet, dans les mutants qui ont perdu la fonction Insc, la division s'oriente de façon aléatoire. Par ailleurs, dans les mutants *Insc* (et si Insc est redistribuée dans le cytoplasme, voir plus loin), Numb et Pros ne s'accumulent généralement pas sous forme de croissant basal. De plus, si un croissant est formé, il n'est pas associé à un des pôles du fuseau mitotique: on observe un découplage entre la position du fuseau mitotique et celle du croissant Numb/Pros. Cela montre le rôle essentiel d'Insc dans la coordination de ces deux phénomènes. Par ailleurs, Insc à elle seule est suffisante pour aligner le fuseau mitotique le long de l'axe apico-basal des cellules. Ainsi, l'expression ectopique de Insc dans des cellules épithéliales, qui normalement n'expriment pas ce gène, entraîne une réorientation de leur fuseau mitotique le long de l'axe apico-basal. En conséquence, ces cellules, qui se divisent normalement dans le plan de l'épithélium, se divisent perpendiculairement à l'épithélium [12]. Ces expériences montrent que Insc reconnaît une marque apicale de la cellule, oriente le fuseau mitotique selon l'axe apico-basal et localise les déterminants cellulaires au pôle basal de la cellule. La succession harmonieuse dans le temps et l'espace de ces étapes entraîne la formation de la GMC au pôle basal des neuroblastes et la ségrégation de Numb et Pros uniquement dans ces cellules. Le mystère demeure quant

au mécanisme par lequel Insc contrôle la position du fuseau mitotique et la localisation basale du croissant Numb et Pros (figure 2). De même, nous ignorons tout d'autres mécanismes, parallèles ou redondants, qui semblent participer à la mise en place de cette distribution. En effet, dans les mutants *Insc*, on observe la délocalisation de Numb lors de la métaphase. Néanmoins, ces déterminants ne s'accumulent dans la GMC que lors de l'anaphase [13]. Cela suggère l'existence d'un mécanisme, indépendant d'Insc, qui contrôlerait la localisation de déterminants cellulaires et agirait aux phases tardives de la mitose.

#### **Une cascade moléculaire contrôle la distribution polarisée des déterminants cellulaires**

Si rien n'est connu sur la façon dont Insc dirige la localisation basale des déterminants cellulaires, on en sait un peu plus sur les mécanismes qui régulent l'accumulation de Numb, Pros ainsi que de l'ARNm de *pros* au pôle basal lors de la division des neuroblastes et leur ségrégation dans la cellule GMC. Numb, Pros et l'ARNm de *pros* sont fixés au cortex basal par des protéines adaptatrices identifiées au cours de ces dernières années: Numb se fixe par Partner of Numb (Pon), Pros par Miranda et l'ARNm de *pros* par Staufén [14-17]. Chacune agit de façon indépendante: la perte de fonction d'une protéine adaptatrice affecte exclusivement la localisation de son partenaire. En conséquence, Inscuteable contrôle la localisation de Numb, Pros ou bien de l'ARNm de *pros* par l'intermédiaire de leurs protéines adaptatrices. Des interactions protéine-protéine ont été mises en évidence entre Insc et Miranda, Insc et Staufén ainsi qu'entre Miranda et Staufén (ces interactions peuvent expliquer une localisation transitoire de Miranda et Staufén au pôle apical lors des phases initiales de la prophase). Cependant, comment à leur tour Miranda, Staufén et Pon sont-elles dirigées et stabilisées au pôle basal du neuroblaste reste à découvrir.

#### **La localisation apicale de Insc est sous le contrôle de la polarité apico-basale**

Un autre aspect qui a été développé lors de ces dernières années est l'analyse des mécanismes qui contrôlent la localisation apicale de Insc. Ces études ont clairement démontré le rôle de la polarité apico-basale de l'épithélium dans le contrôle de la localisation apicale de Insc dans les neuroblastes [13, 18, 19]. Bazooka (Baz) est une des protéines qui participe à la formation des jonctions adhérentes. Elle est essentielle pour l'intégrité et/ou la polarité apico-basale de l'épithélium. Baz possède trois régions PDZ (un domaine commun à plusieurs protéines associées à la membrane) et se localise au pôle apical des cellules épithéliales (figure 2). Lors de la délamination des neuroblastes, Baz est colocalisée avec Insc dans le pied apical, et, lors de la mitose, de la prophase jusqu'à l'anaphase, Baz reste avec Insc au pôle apical de la mitose. Les protéines Baz et Insc interagissent physiquement. Cela suggère que Baz contrôle directement la localisation apicale de Insc. En accord avec cette idée, la perte de fonction de *bazooka* provoque la délocalisation corticale d'Insc qui devient cytoplasmique. Ceci a pour conséquence d'une part, une orientation aléatoire du fuseau mitotique et d'autre part, une absence de formation du croissant Numb/Pros. Ces données montrent que les neuroblastes, qui ont perdu leur caractère épithélial après la délamination, retiennent la polarité apico-basale grâce à Baz. Cette dernière constitue donc une sorte de marque de reconnaissance du cortex apical des neuroblastes qui serait reconnue par Insc pour sa localisation au pôle apical.

#### **Pins, un nouveau partenaire de Inscuteable**

Récemment, un autre partenaire de Inscuteable, nommé Partner of Inscuteable, Pins a été identifié [20, 21]. Il pourrait agir en aval de Insc. La protéine Pins est détectée dans les cellules épithéliales et dans le neuroblaste. La localisation de Pins semble uniforme dans le cortex des cellules épithéliales. En revanche, Pins est co-localisé avec

Bazooka et Inscuteable dans les neuroblastes au pied apical lors de la délamination des neuroblastes et au pôle apical lors de leur division. Ces études ont montré que Baz et Insc sont requises pour la localisation correcte de Pins au pôle apical des neuroblastes. Ainsi, dans les neuroblastes, la perte de fonction de Insc ou Baz entraîne une délocalisation de Pins qui se distribue de façon uniforme au niveau du cortex de la cellule. Mais, à son tour, Pins participe au maintien du croissant Baz/Insc. En effet, dans un mutant Pins, la localisation initiale de Baz/Insc au pied apical est préservée, mais le croissant Baz/Insc n'est pas formé lors de la division. Par conséquent, chez les mutants *Pins*, le fuseau mitotique est mal orienté et le croissant Numb/Pros, s'il est formé, est mal localisé. Pins et Insc interagissent directement, ce qui suggère que Baz, Insc et Pins forment un complexe multiprotéique au pôle apical des neuroblastes. Ainsi, peut-être Baz serait-elle reconnue par Inscuteable et dirigerait-elle son accumulation au pôle apical des neuroblastes. A son tour, Inscuteable entraînerait Pins et le trio serait requis pour maintenir ce complexe protéique au niveau du pôle apical. La manière dont ce complexe apical contrôle la polarité de la division asymétrique est inconnue, mais d'autres facteurs interviennent sûrement.

Il est important de signaler qu'on a trouvé un homologue de Bazooka chez le nématode *C. elegans*: la protéine Par-3. Par-3 est localisée au pôle antérieur du zygote lors de la première division. La présence de Par-3 dans la cellule-fille antérieure permet sa division dans une direction orthogonale par rapport au plan de la division initiale. Le contrôle de l'orientation de la division par Par-3 requiert d'autres partenaires tel que Par-6, une protéine corticale possédant un domaine PDZ, et Pkc-3, une protéine de la famille des protéines kinase C. Le rôle possible des facteurs homologues chez la drosophile reste à établir.

### **Un possible rôle des protéines G dans l'établissement de la polarité cellulaire**

L'analyse de la séquence de Pins permet d'entrevoir une réponse au pro-

blème du mécanisme d'action du complexe apical Baz/Insc/Pins. La protéine Pins porte dans la partie N-terminale sept répétitions TPR (un motif d'interaction protéine-protéine) qui sont essentielles pour l'interaction avec Insc. D'autre part, à la partie carboxy-terminale, Pins porte trois motifs GoLoco. Ces motifs sont présents dans des protéines qui reconnaissent les sous-unités G $\alpha$  et G $\alpha$ i des protéines G hétérotrimériques. Il a été suggéré que les protéines portant le motif GoLoco agrègent des sous-unités G $\alpha$ -GDP et facilitent leur activation par un mécanisme indépendant du récepteur. L'hypothèse d'une possible action du complexe apical Baz/Insc/Pins *via* des protéines G hétérotrimériques a été confortée par l'étude de l'équipe de Juergen Knoblich. Durant leur recherche de partenaires d'Inscuteable, ils ont identifié deux sous-unités G $\alpha$  qui interagissent directement avec Inscuteable et Pins [21]. Ainsi, les données convergent vers un modèle dans lequel le mécanisme d'action du complexe apical implique l'activation de protéines G. Cette idée est extrêmement intéressante. En effet, elle fait converger vers un mécanisme commun une série des études concernant la polarité des cellules et l'orientation des divisions.

Un cas bien étudié, chez la levure, concerne les changements de la morphologie cellulaire en réponse à un signal externe (par exemple, les phéromones d'un partenaire). Ces réponses cellulaires impliquent la réorganisation du réseau des microfilaments d'actine et une redistribution polarisée des protéines associées à la membrane. Les études ont montré que ces réponses sont déclenchées par l'activation des récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques [22]. L'activation des protéines G hétérotrimériques, par l'interaction ligand-récepteur, provoque la dissociation du complexe multimérique. Lors de la réponse aux phéromones, les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$  activent une voie de signalisation qui aboutit à l'activation des petites protéines G, cdc42 et rac. Ces deux facteurs contrôlent directement la dynamique du réseau de microfilaments d'actine et donc la réponse morpho-

logique. Ainsi, chez la levure, le rôle des protéines G hétérotrimériques dans la localisation polarisée de divers facteurs, notamment ceux responsables de la structuration du cytosquelette d'actine a été clairement établi.

Chez le nématode, les premières divisions du zygote sont orientées et elles sont associées à une distribution précise des protéines associées à la membrane (par exemple, Par-3 évoquée auparavant). Si on mute le gène codant pour la sous-unité G $\beta$ , ce qui entraîne l'inactivation des protéines G hétérotrimériques, l'orientation du fuseau mitotique est perdue dès les premières divisions du zygote [23]. Par conséquent, les embryons ont un nombre normal de cellules mais les cellules présentent une différenciation anormale. Ces résultats indiquent que les protéines G sont importantes pour contrôler l'orientation de l'axe de division au cours de l'embryogenèse chez le nématode.

Enfin, chez la drosophile, l'orientation de la première division du précurseur des soies sensorielles externes est contrôlée par la voie de signalisation Frizzled [10], mais le mécanisme n'en est pas connu. Cependant, plusieurs études suggèrent que la voie de signalisation activée par le récepteur Frizzled implique l'activation des protéines G. D'une part, le récepteur Frizzled appartient à la famille de récepteurs serpentine qui possèdent sept segments transmembranaires et sont analogues aux récepteurs associés aux protéines G hétérotrimériques [24]. D'autre part, Dishevelled, un facteur en aval du récepteur Frizzled, a des domaines homologues à la protéine Axin (une protéine ayant des similarités avec des modulateurs de l'activité des protéines G) [25]. Enfin, chez les vertébrés, l'activation de la voie de signalisation Frizzled est associée à l'activation des protéines G hétérotrimériques [26-28]. Notamment, ces études ont révélé le rôle important de la sous-unité G $\alpha$  dans l'activation des cibles en aval du récepteur Frizzled. Compte tenu de l'homologie structurelle de Frizzled chez les vertébrés et la drosophile, on peut penser que, chez la drosophile, l'activation des protéines G joue un



rôle dans celle de la voie Frizzled. Dans ce contexte, il est important de signaler que la petite protéine G, RhoA, est un élément en aval de la voie de signalisation Frizzled [29]. Ainsi, il est envisageable que l'activation de RhoA par la voie Frizzled soit accomplie à travers les protéines G hétérotrimériques comme il a été démontré chez la levure pour *cdc42*, une autre petite protéine G (voir plus haut). Toutefois, il faut insister sur le caractère hypothétique d'un mécanisme de contrôle de l'orientation de la division des précurseurs par la voie Frizzled via des protéines G. A cette date, aucune donnée n'existe dans ce domaine. De même, on ignore si un mécanisme commun est utilisé lors du contrôle de la polarité et de l'orientation des divisions par la polarité planaire et par la polarité apico-basale.

L'analyse fonctionnelle de la protéine Pins va probablement confirmer ou réfuter l'hypothèse d'une implication des protéines G dans le contrôle de l'orientation et dans la polarité des divisions des neuroblastes. Des points importants n'ont pas encore de réponses: le domaine GoLoco est-il essentiel pour la fonction de Pins? Pins contrôle-t-elle directement l'orientation et la polarité de la division ou ne fait-elle que stabiliser le complexe apical? Néanmoins, l'activation des protéines G est une hypothèse très séduisante. Elle pourrait constituer un mécanisme coordonnant à la fois la distribution inégale des déterminants cellulaires et l'orientation de la division. De même, les protéines G pourraient constituer un facteur commun de contrôle de l'orientation des divisions asymétriques par la polarité apico-basale et la polarité planaire ■

## RÉFÉRENCES

- Schweisguth F. Ségrégation asymétrique de régulateurs de l'identité cellulaire lors de la mitose. *Med Sci* 1996; 12: 203-6.
- Spana EP, Doe CQ. The prospero transcription factor is asymmetrically localized to the cell cortex during neuroblast mitosis in Drosophila. *Development* 1995; 121: 3187-95.
- Knoblich JA, Jan LY, Jan YN. Asymmetric segregation of Numb and Prospero during cell division. *Nature* 1995; 377: 624-7.
- Hirata J, Nakagoshi H, Nabeshima Y, Matsuzaki F. Asymmetric segregation of the homeodomain protein Prospero during Drosophila development. *Nature* 1995; 377: 627-30.
- Rhyu MS, Jan LY, Jan YN. Asymmetric distribution of numb protein during division of the sensory organ precursor cell confers distinct fates to daughter cells. *Cell* 1994; 76: 477-91.
- Spana EP, Doe CQ. Numb antagonizes Notch signaling to specify sibling neuron cell fates. *Neuron* 1996; 17: 21-6.
- Hassan B, Li L, Bremer KA, Chang W, Pinsonneault J, Vaessin H. Prospero is a panneural transcription factor that modulates homeodomain protein activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10991-6.
- Karlschmidt J, Davidson C, Brown N, Brand A. Rotation and asymmetry of the mitotic spindle direct asymmetric cell division in the developing central nervous system. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 7-12.
- Gho M, Bellaïche Y, Schweisguth F. Revisiting the Drosophila microchaete lineage: a novel intrinsically asymmetric cell division generates a glial cell. *Development* 1999; 126: 3573-84.
- Gho M, Schweisguth F. Frizzled signaling controls orientation of asymmetric sense organ precursor cell divisions in Drosophila. *Nature* 1998; 393: 178-81.
- Gho M, Schweisguth F. Contrôle de l'orientation du fuseau mitotique lors de divisions asymétriques. *Med Sci* 1997; 13: 123-5.
- Kraut R, Chia W, Jan LY, Jan YN, Knoblich JA. Role of inscuteable in orienting asymmetric cell divisions in Drosophila. *Nature* 1996; 383: 50-5.
- Schober M, Schaefer M, Knoblich JA. Bazoooka recruits Inscuteable to orient asymmetric cell divisions in Drosophila neuroblasts. *Nature* 1999; 402: 548-51.
- Schuldt AJ, Adams JH, Davidson CM, et al. Miranda mediates asymmetric protein and RNA localization in the developing nervous system. *Genes Dev* 1998; 12: 1847-57.
- Li P, Yang X, Wasser M, Cai Y, Chia W. Inscuteable and Staufien mediate asymmetric localization and segregation of prospero RNA during Drosophila neuroblast cell divisions. *Cell* 1997; 90: 437-47.
- Shen CP, Knoblich JA, Chan YM, Jiang MM, Jan LY, Jan YN. Miranda as a multidomain adapter linking apically localized Inscuteable and basally localized Staufien and Prospero during asymmetric cell division in Drosophila. *Genes Dev* 1998; 12: 1837-46.
- Matsuzaki F, Ohshiro T, Ikeshima-Kataoka H, Izumi H. Miranda localizes staufien and prospero asymmetrically in mitotic neuroblasts and epithelial cells in early Drosophila embryogenesis. *Development* 1998; 125: 4089-98.
- Wodarz A, Ramrath A, Kuchinke U, Knust E. Bazoooka provides an apical cue for Inscuteable localization in Drosophila neuroblasts. *Nature* 1999; 402: 544-7.
- Kuchinke U, Grawe F, Knust E. Control of spindle orientation in Drosophila by the Par-3-related PDZ-domain protein Bazoooka. *Curr Biol* 1998; 8: 1357-65.
- Yu F, Morin X, Cai Y, Yang X, Chia W. Analysis of partner of inscuteable, a novel player of Drosophila asymmetric divisions, reveals two distinct steps in inscuteable apical. *Cell* 2000; 100: 399-409.
- Schaefer M, Shevchenko A, Knoblich J. A protein complex containing inscuteable and the Galpha-binding protein Pins orients asymmetric cell divisions in Drosophila. *Curr Biol* 2000; 10: 353-62.
- Leberer E, Thomas DY, Whiteway M. Pheromone signalling and polarized morphogenesis in yeast. *Curr Opin Genet Dev* 1997; 7: 59-66.
- Zwaal RR, Ahringer J, van Luenen HG, Rushforth A, Anderson P, Plasterk RH. G proteins are required for spatial orientation of early cell cleavages in. *Cell* 1996; 86: 619-29.
- Vinson CR, Conover S, Adler PN. A Drosophila tissue polarity locus encodes a protein containing seven potential transmembrane domains. *Nature* 1989; 338: 263-4.
- Zeng L, Fagotto F, Zhang T, et al. The mouse Fused locus encodes Axin, an inhibitor of the Wnt signaling pathway that regulates embryonic axis formation. *Cell* 1997; 90: 181-92.
- Liu X, Liu T, Slusarski DC, et al. Activation of a frizzled-2/beta-adrenergic receptor chimera promotes Wnt signaling and differentiation of mouse F9 teratocarcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14383-8.
- Liu T, Liu X, Wang H, Moon RT, Malbon CC. Activation of rat frizzled-1 promotes Wnt signaling and differentiation of mouse F9 teratocarcinoma cells via pathways that require Galpha(q) and. *J Biol Chem* 1999; 274: 33539-44.
- Sheldahl LC, Park M, Malbon CC, Moon RT. Protein kinase C is differentially stimulated by Wnt and Frizzled homologs in a G-protein-dependent manner. *Curr Biol* 1999; 9: 695-8.
- Strutt DI, Weber U, Mlodzik M. The

## Michel Gho

Cnrs, Umr 7622, Université Pierre-et-Marie-Curie, 9, quai Saint-Bernard, 75252 Paris Cedex 05.

## TIRÉS À PART

M. Gho.